

**DE L'INFLUENCE
NOCIVE EVENTUELLE DE L'ISONIAZIDE
SUR LE PRODUIT DE CONCEPTION**

A propos de 2 observations

Essai d'enquête

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 20 Décembre 1965

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Monique PUJOL, née GAYTE

*Ancienne Externe des Hôpitaux de Lyon
Diplômée de Bactériologie*

Née le 2 Août 1937, à LYON (69)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

—
1965

**DE L'INFLUENCE
NOCIVE EVENTUELLE DE L'ISONIAZIDE
SUR LE PRODUIT DE CONCEPTION**

A propos de 2 observations

Essai d'enquête

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 20 Décembre 1965

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Monique PUJOL, née GAYTE

Ancienne Externe des Hôpitaux de Lyon

Diplômée de Bactériologie

Née le 2 Août 1937, à LYON (69)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

—
1965

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyens Honoraires	M. J. LEPINE, Membre de l'Institut.
	M. H. HERMANN, Correspondant de l'Institut.
Doyen	M. J.-F. CIER.
Assesseurs	MM. M. LEVRAT et L. REVOL.
Professeurs Honoraires :	MM. PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET, HERMANN, ROCHET, POLLOSSON WERTHEIMER.

PROFESSEURS

Clinique urologique MM.	CIBERT.	Pathologie générale et expérimentale	GIRARD Paul.
Physique biologique	PONTHUS (dét. à Beyruth).	Anatomie	LATARJET.
		Pathologie chirurgicale ..	PEYCELON.
Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale	DECHAUME.	Clinique médicale D	GIRARD Marcel.
Chimie organique et toxicologie		Pathologie médicale	VACHON.
Clinique médicale B	CHAMBON. PAUPERT-RAVAULT.	Physio-pathologie des voies respiratoires	GALY. PAPILLON.
		Radiologie	
Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires	FROMENT	Clinique médicale infantile et hygiène du 1 ^{er} âge .	JEUNE.
Clinique médicale C	CROIZAT.	Thérapeutique	GONIN.
Clinique biologique et médicale	X...	Bactériologie	MONNET.
Clinique chirurgicale A ..	MALLET-GUY.	Physiologie et pathologie obstétricales	BANSSILLON.
Pharmacie galénique	REVOL.	Physiologie B	CHATONNET.
Clinique obstétricale	PIGEAUD.	Clinique endocrinologique .	GUINET.
Médecine du travail	BOURRET.	Clinique de chirurgie orthopédique	TRILLAT
Clinique médicale A	LEVRAT.	Clinique stomatologique .	FREIDEL.
Hygiène et action sanitaire et sociale	SOHIER.	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles .	MARION Joseph
Botanique et cryptogamie .	NETIEN.	Matière médicale et législation pharmaceutique .	DORCHE.
Clinique chirurgicale C ..	BERTRAND.	Histologie et embryologie .	DUMONT Louis.
Chimie analytique pharmaceutique	BADINAND.	Chimie	PERROT.
Pharmacie chimique et pharmacologie	DREVON.	Physiologie A	CIER J.-F.
Médecine légale et déontologie	ROCHE.	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire .	PERRIN J.
Parasitologie et pathologie exotique	COUDERT.	Clinique de chirurgie cardiaque	MICHAUD Pierre
Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phoniologie	MOUNIER-KUHN.	Clinique médicale infantile	X...
Clinique ophtalmologique .	PAUFIQUE.	Clinique gynécologique ..	MATHIEU.
Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie	THIERS.	Biologie médicale et pharmacodynamie	FAUCON.
Clinique de pneumo-phthisiologie	BRUN.	Clinique des maladies infectieuses	BERTOYE.
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	MM. CREYSSSEL.	Biochimie appliquée	VINCENT D.
Clinique carcinologique ..	DARGENT.	Pharmacodynamie	CIER A.
Anatomie pathologique ..	GUICHARD.	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale	X...
		Chimie biologique et médicale	X...
		Clinique médicale infantile	X...
		Clinique chirurgicale B ..	X...

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire appliquée à la médecine	MM. BERGER.
Neuro-chirurgie	MANSUY.
Chimie générale et pharmaceutique	COLLET.
Hygiène et climatologie	LACROIX.
Clinique chirurgicale propédeutique	LIARAS.
Neuro-chirurgie	LEQUIRE.
Médecine générale	REVOL.
Thérapeutique chirurgicale	GOINARD.
Médecine générale	PONT Maurice.
Pathologie métabolique et rénale	TRAEGER.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Parasitologie	MM. ROMAN.
Anatomie pathologique	FEROLDI.
Physique biologique	MORET.
Botanique et cryptogamie	ODDOUX.
Chimie analytique	de SOLLIERS.
Médecine générale	DESPIERRES.
Médecine du travail	TOLOT.
Parasitologie	GARIN.
Hygiène	THIVOLET.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES TITULAIRES

Chimie biologique	MM. CREYSSSEL Roger.	Médecine générale	MM. LAMBERT.
Electro-radiologie	PINET.	Médecine générale	FRIES.
Neuro-psychiatrie	GUYOTAT.	Pédiatrie	GILLY.
Chirurgie générale	DESCOTES.	Médecine générale	ROBERT.
Pathologie expérimentale	JOUVET.	Anatomie	BOUCHET.
Physique biologique	PEYRIN.	Pédiatrie	BETHENOD.
Anatomie pathologique	TOMMASI.	Immunologie, sérologie, hé-	
Electro-radiologie	BUFFARD.	matologie	GERMAIN.
Médecine générale et thé-		Pédiatrie	LARBRE.
rapeutique	LEJEUNE.	Chirurgie générale	SOUSTELLE.
Stomatologie	de MOURGUES F.	Médecine générale	VIALA.
Maladies infectieuses	NAUSSAC.	Bactériologie, parasitologie,	
Chirurgie générale	REBOUILLAT.	virologie	VINCENT.
Pédiatrie	ROMAGNY.	Histologie et embryologie	GIROD.
Médecine générale	DELAHAYE.	Chimie biologique	GRAS.
Anesthésiologie	DELEUZE.	Chimie analytique	MALLEIN.
Electro-radiologie diagnostic		Chirurgie générale	MARET.
et thérapeutique	GIRAUD.		VIALIER-
Anesthésiologie	MICHEL.	Bactériologie	RAYNAUD.
Pédiatrie et puériculture	FRANÇOIS.	Pneumo-phthisiologie	KALB.
Chirurgie générale	MICHOULIER.	Médecine légale	COLIN.
Dermatologie	COLOMB.	Chimie biologique	BERTRAND.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES STAGIAIRES

Hématologie	MM. FAVRE-GILLY.	Pharmacie galénique	MM. ROLLET.
Hygiène	RIFFAT.	Bactériologie	FLEURETTE.
Physiologie	FLANDROIS.		

AGREGES EN EXERCICE

Chirurgie générale	MM. MARION Pierre.	Orthopédie	MM. FAYSSE.
Ophthalmologie	BONAMOUR.	Oto-rhino-laryngologie	GAILLARD.
Chirurgie générale	de MOURGUES	Médecine générale	GARDE.
	Georges.	Ophthalmologie	HUGONNIER.
Médecine générale	DEVIC.	Médecine générale	MORNEX.
Obstétrique	DUMONT	Gynécologie obstétricale	NOTTER.
	Martial.	Médecine générale	NORMAND.
Urologie	DURAND.	Médecine générale	PERRIN André.
Chirurgie générale	FRANCILLON.	Stomatologie	DUMAS.
Chirurgie générale	SAUBIER.	Obstétrique	GARMIER.
Neuro-psychiatrie	SCHOTT.	Médecine générale	NOEL.
Neuro-chirurgie	ALLEGRE.	Orthopédie	SCHNEPP.
Electro-radiologie	CHASSARD.	Chirurgie générale	MOUNIER-KUHN
			Alain.

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : M. MONNET

Assesseurs : MM. NOTTER, KALB et ROBERT

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MES PARENTS

A MON MARI

A MES ENFANTS, Didier et Isabelle

A TOUTE MA FAMILLE

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MONNET

Professeur de Bactériologie à la Faculté de Médecine

Il nous a fait l'honneur de nous confier ce travail et nous a guidé avec patience au cours de son élaboration.

Un semestre d'externat passé dans son service nous a permis d'apprécier la qualité de son sens clinique associé à la rigueur d'un véritable esprit scientifique.

Nous avons de nouveau eu l'honneur d'être son élève aux cours du Diplôme de Bactériologie : la précision, la clarté, l'élégance de ses exposés appuyés sur des connaissances considérables rendent son enseignement des plus attrayant dans un domaine d'un abord souvent difficile.

Nous avons toujours trouvé auprès de lui un accueil bienveillant et compréhensif .

Qu'il trouve, ici, l'expression de notre respect et de notre gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ NOTTER

Nous lui sommes très reconnaissante d'avoir bien voulu accepter de nous juger. Il nous a permis d'utiliser les observations de son service pour notre étude.

Nous connaissons l'intérêt qu'il porte à ces questions et espérons ne pas le décevoir.

Nous le prions de trouver ici l'expression de notre gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ KALB

Nous le remercions d'avoir bien voulu nous juger et d'avoir participé à cette étude par l'apport d'observations personnelles.

Nous avons trouvé dans son service pendant six mois d'externat, une ambiance particulièrement sympathique. L'étendue de sa culture et de ses connaissances médicales rendent son enseignement agréable mais aussi fructueux. Il nous a beaucoup appris ayant l'art de l'anecdote et de la citation qui fixent dans l'esprit le détail important .

Nous le prions de trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ROBERT

Nous connaissions et admirions, sans le connaître personnellement, son travail de généticien. Son abord ne nous a pas déçue. Nous avons été séduite par la simplicité et l'amabilité de son accueil. Ses judicieux conseils nous ont beaucoup aidée et l'intérêt qu'il nous a témoigné nous a encouragée dans ce travail.

Qu'il trouve ici l'expression de notre admiration et de notre gratitude.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GIRAUD

MONSIEUR LE DOCTEUR ETIENNE

MONSIEUR LE DOCTEUR REBATTU

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ KALB

MONSIEUR LE PROFESSEUR THIERS

MONSIEUR LE PROFESSEUR SARROUY

MONSIEUR LE PROFESSEUR MONNET

MONSIEUR LE PROFESSEUR PLAUCHU

NOUS REMERCIONS BIEN SINCEREMENT

MONSIEUR LE PROFESSEUR SARROUY

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROCHET

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEUNE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BERTOYE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DESPIERRES

MONSIEUR LE PROFESSEUR MAGNIN

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ FRANÇOIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BETHENOD

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LARBRE

MONSIEUR LE DOCTEUR KOHLER

d'avoir bien voulu nous ouvrir très
aimablement les portes de leurs ser-
vices et nous faire profiter de leurs
observations. Nous leur renouvelons
l'expression de notre gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR BERTRAND

de l'Ecole Vétérinaire de Lyon

Nous le remercions de son aimable
accueil et de ses conseils judicieux.

A MADEMOISELLE PAUBEL

Secrétaire de Monsieur le Professeur Monnet

Nous lui adressons nos plus sin-
cères remerciements. Sa collaboration
active nous a été précieuse au cours
de notre enquête.

INTRODUCTION

Tout soupçon concernant le rôle tératogène éventuel d'un médicament mérite un examen sérieux. La publicité faite à l'affaire de la thalidomide a gravé pour longtemps dans les esprits les conséquences tragiques que peut entraîner toute négligence à ce propos.

La possibilité d'action sur le fœtus est l'un des points les plus graves et les plus lourds de conséquences du risque thérapeutique. C'est également un point sur lequel le médecin doit se montrer très prudent, car les conséquences sont irréversibles et engagent la vie entière de l'enfant qui va naître.

Il est évident que le médecin doit s'abstenir de prescrire pendant la période de risque tératogène des deux premiers mois et même, par prudence, pendant toute la grossesse, tout médicament dangereux pour le fœtus, et par là même, tout médicament superflu, étant donnée l'incertitude de nos connaissances en matière de tératologie d'origine toxique.

Mais on connaît les résultats de l'excès opposé, l'abstention thérapeutique totale, dont on a pu être témoin après l'affaire de la thalidomide : De nombreuses femmes ont refusé tout traitement, même lorsqu'il s'agissait d'infections sévères, de crainte de faire courir un risque à leur enfant. Il faut que, sans prescrire de médicaments superflus, le médecin puisse administrer sans réticence et en toute tranquillité les médicaments qui lui paraissent indispensables.

Lorsque les soupçons se portent sur un médicament depuis longtemps utilisé et honorablement connu, comme c'est le cas pour l'Isoniazide, on se heurte à un scepticisme général. Cependant d'autres exemples ont montré, qu'a posteriori, on pouvait reconnaître l'action nocive d'un produit sur le fœtus.

Quand on soupçonne un produit déterminé d'avoir des effets tératogènes, les recherches peuvent s'engager dans deux directions différentes :

- la statistique,
- l'expérimentation animale.

Dans le premier cas, on recherche un rapport éventuel entre l'apparition de malformations déterminées et l'agent thérapeutique. Dans le second, on tente de reproduire chez l'animal le type de malformations constatées chez l'homme (Levêque 1965).

La statistique est longue et difficile, car elle doit porter sur un grand nombre de cas. Par ailleurs, elle n'a de chance d'être pleinement significative que si elle est prospective, et non rétrospective. L'expérimentation animale offre aussi des difficultés : on connaît, d'une part les différences de sensibilité entre les espèces animales et, d'autre part, l'absence de corrélation précise entre les constatations réalisées en pathologie humaine et les données recueillies par l'expérimentation animale.

Le plus souvent les résultats ne sont pas absolument concluants, car nous verrons qu'en matière de tératologie toxique la certitude est difficile à acquérir. Quoi qu'il en soit, il est nécessaire de faire connaître ces observations suspectes par la presse médicale ; on peut espérer ainsi susciter la mise à jour d'autres cas, s'il en existe, que le médecin isolé n'a pas osé rapporter à un produit donné. L'accumulation des documents peut permettre, par la convergence des témoignages, d'affirmer la culpabilité d'un médicament (Sabatini 1965).

Le problème des enfants anormaux est à l'ordre du jour : grâce aux antibiotiques la mortalité infantile a considérablement baissé. De ce fait, les anomalies du développement sont devenues une des principales causes de la mortalité périnatale et de la morbidité postnatale (Tuchman-Duplessis 1963).

RAPPEL DE NOS CONNAISSANCES SUR L'ISONIAZIDE

L'Isoniazide est actuellement un des médicaments les plus précieux de la thérapeutique antituberculeuse. Ce produit est connu depuis longtemps puisque sa synthèse fût réalisée en 1912 par deux chimistes autrichiens, Mayer et Nally. Mais ceux-ci ne soupçonnèrent pas son activité antibacillaire et pendant de nombreuses années le corps synthétisé resta dans l'oubli.

Puis, en 1945, une série de travaux expérimentaux et d'observations cliniques mirent en évidence l'action antituberculeuse de l'amide nicotinique. C'est ainsi que Chorine, en étudiant l'action de diverses vitamines sur la lèpre murine, note que les rats traités par la vitamine PP ne présentent plus aucun signe de maladie. Il note une action identique de cette vitamine sur les rats tuberculeux. En expérimentant, il démontre que cette action n'est pas due à l'activité vitaminique de l'amide nicotinique et qu'elle est spécifique des bacilles du genre *Mycobacterium*.

Huant (1945), traitant par la vitamine PP des malades soumis à la radiothérapie pour des tumeurs, remarque chez certains d'entre eux, atteints de tuberculose pulmonaire, une amélioration clinique et radiologique des lésions bacillaires. Il rapporte cette amélioration au traitement vitaminique et, en administrant la vitamine PP à un grand nombre de tuberculeux, il confirme le bien-fondé de son intuition.

En 1946, Domagk recherche l'activité des corps voisins de l'amide nicotinique et attribue une certaine efficacité aux thio-semicarbazones d'aldéhydes aromatiques.

En 1951, Grunberg et Schnitzer, puis Selikoff et Robizek mettent en évidence l'activité particulière d'un intermédiaire dans la synthèse des thio-semicarbazones : l'Isonicotinylhydrazide.

Enfin, en 1952, sont publiés à la Société Française de la Tuberculose les résultats obtenus avec l'Isoniazide. L'efficacité de ce médicament lui confère une place de premier plan dans la thérapeutique de la tuberculose, place qu'il occupe encore aujourd'hui malgré l'augmentation permanente de l'éventail des antibiotiques.

I. — Constitution chimique.

L'Isonicotinylhydrazide (INH) répond à la formule suivante :

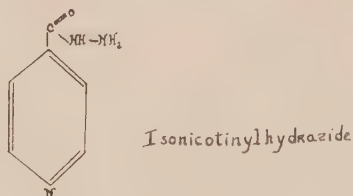


TABLEAU I

Il dérive de l'acide isonicotinique qui est un isomère de position de l'acide nicotinique. L'acide isonicotinique donne avec l'hydrazine un hydrazide : l'Isoniazide.

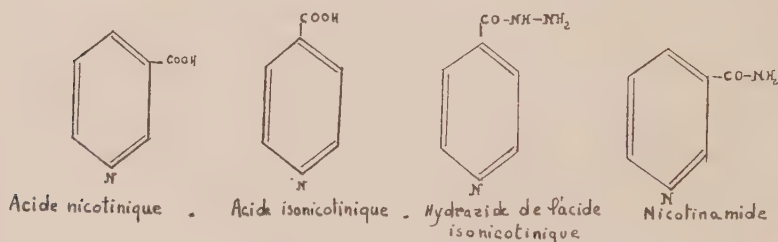


TABLEAU II

II. — Propriétés physiques.

L'Isoniazide se présente comme une poudre blanche, cristalline, incolore, légèrement amère, soluble dans l'eau, insoluble dans l'éther. Dans l'industrie on la prépare à partir de la pyridine ou de la 4 méthyl-pyridine.

III. — Mode d'action.

Le mécanisme biochimique d'action sur le bacille tuberculeux n'est pas connu avec certitude. On ne peut qu'émettre des hypothèses dont aucune n'est entièrement satisfaisante.

1° On a constaté que l'Isoniazide formait avec le cuivre des complexes métalliques. Ces complexes entreraient en compétition avec le peroxyde d'hydrogène pour la possession de certains sites de la catalase. Il en résulte donc une accumulation de peroxyde d'hydrogène non détruit, toxique pour la cellule bactérienne.

2° L'INH pourrait agir par inhibition de la vitamine B6. De nombreux travaux (Boone, Turney et Langham 1955, Carlson, Russel et Middlebroook 1956) ont mis en évidence l'antagonisme entre INH et vitamine B6 chez l'animal et chez l'homme. Mais ce mécanisme est discuté car on sait que l'administration de pyridoxine ne nuit pas à l'efficacité du traitement. Ceci a été démontré in vitro par J. Brun (1954), Ungar (1954). Ces auteurs ne constatent aucune diminution du pouvoir antibiotique de l'INH en présence de pyridoxine. In vivo, de même, les expérimentateurs n'ont pas constaté de différence entre les animaux inoculés et traités par INH seul ou additionné de pyridoxine (J. Brun 1954, Ungar 1954, Grunberg 1955, A. Mayer 1962).

3° Certains auteurs ont émis l'hypothèse que l'Isoniazide agirait en inhibant l'action de l'amide nicotinique

ou vitamine PP. Selon Kruger et Thiener (1957), l'INH serait transformé par le bacille tuberculeux en acide isonicotinique et celui-ci entrerait en compétition avec l'amide isonicotinique, formant un analogue inactif du coenzyme I : L'absence de coenzyme I aboutirait à la formation de peroxyde d'hydrogène toxique. A l'encontre de cette théorie on relève l'inactivité de l'acide isonicotinique vis-à-vis du bacille tuberculeux.

On voit donc que le mécanisme intime de l'action de l'INH est loin d'être clairement établi. Les actions anti-vitaminiques B6 et PP sont bien connues, de même que l'action inhibitrice de la catalase, mais on ignore la part qui revient à chacune dans l'activité antibiotique de l'Isoniazide. Il semble que la théorie la plus plausible soit celle de Mayer, Speyer et Levine (1957) selon laquelle l'INH agirait en inactivant la catalase, empêchant ainsi la destruction du peroxyde. A l'appui de cette théorie nous pouvons citer le caractère catalase négatif des bacilles « INH-résistants ».

IV. — Activité.

Il s'agit d'un médicament remarquablement actif, même à des doses minimales. Il a été démontré que son action bactériostatique vis-à-vis des principales souches humaines (H 37 RV en particulier) s'exerce à partir d'une dilution de 0,015 microgrammes/ml. Selon Rist et Grumbach (1952), l'Isoniazide est pour la plupart des souches étudiées 10 à 20 fois plus actif que la Streptomycine. L'INH serait moins actif contre les bacilles tuberculeux bovins.

In vivo : les expériences ont montré que l'Isoniazide avait une action bactériostatique vis-à-vis des principales souches de BK humains, inoculées aux espèces animales de laboratoire courantes : souris, cobaye, lapin et singe. Selon la date de mise en traitement, l'Isoniazide prévient

l'installation des lésions ou arrête l'évolution de la tuberculose expérimentale. Devant ces résultats certains auteurs ont parlé non seulement d'action bactériostatique, mais aussi d'action bactéricide.

Cette bactéricidie a été démontrée *in vitro* par Canetti (1959) qui, en ajoutant des B.K. provenant de cultures en pleine croissance à un milieu de Dubos contenant 1 microgramme/ml d'INH, retrouve après 7 jours moins de 1/100 des bacilles vivants initialement présents. Il semble qu'à doses fortes l'INH soit bactéricide.

V. — Métabolisme et diffusion.

L'Isoniazide est le plus souvent introduit dans l'organisme par voie orale. En effet, lorsqu'elle est possible, cette voie est de loin la plus pratique, et certains travaux (Pierre-Bourgeois et Coll. 1960) ont montré que, chez un malade donné, et pour une même dose par kg de poids, la concentration sanguine obtenue était la même quelle que soit la voie d'introduction : voie orale, intraveineuse ou parentérale.

Pour étudier le métabolisme de l'Isoniazide, il est nécessaire de le mettre en évidence dans les tissus et liquides de l'organisme. Pour cela, différentes méthodes ont été employées :

1° Les méthodes de dosage chimique, souvent imprécises et difficiles : méthode de Kelly et Poet consistant en l'extraction par un mélange d'alcool iso-amylque, d'éther et sulfate d'ammonium puis détermination spectrophotométrique directe.

2° Les méthodes de dosage bactériologique qui utilisent l'action de l'antibiotique sur une souche microbienne donnée : on prépare une galerie étalon comportant différentes concentrations connues d'INH et une quantité constante de culture de B.K., puis on compare la hauteur

d'inhibition avec celle produite par l'INH que l'on veut doser (contenu dans le sang ou le L.C.R.). La hauteur d'inhibition de la culture est fonction de la quantité d'INH actif contenue dans le liquide à tester.

3° Barclay et Coll. (1953), puis Des Prez et Boone (1961) ont utilisé pour étudier le métabolisme un INH marqué au C14. Ils suivent le passage de l'INH en testant la radioactivité des tissus, du sang, du L.C.R., etc...

En employant ces diverses méthodes, on a pu constater que l'INH diffusait rapidement dans les tissus et les humeurs ; les plus fortes concentrations ont été trouvées dans le poumon et dans la peau. Il pénètre facilement dans les lésions caséeuses des poumons et les ganglions. La pénétration serait meilleure dans les tissus tuberculeux que dans les tissus sains.

Dans le sang, après introduction de 4 mg/kg de poids d'INH, on constate l'apparition d'un clocher de concentration élevée dès la première heure atteignant 2 à 2,5 microgramme/ml, pour diminuer ensuite progressivement avec persistance à la 8^e heure d'un taux sanguin de 0,2 à 0,4 microgramme/ml.

De nombreuses déterminations ont été faites sur le L.C.R. ; elles ont montré que la concentration obtenue avec un traitement aux doses habituelles est suffisante pour exercer une action bactériostatique réelle. Donc un traitement général par l'Isoniazide est suffisant pour les méningites tuberculeuses. Un traitement local est en règle inutile, puisque ce médicament passe remarquablement la barrière méningée.

Dégradation.

L'INH va rapidement se transformer en une série de métabolites dont l'action sur le B.K. est faible ou nulle. Seule l'INH libre est actif et plus faiblement l'hydrazone.

L'élimination de l'INH se fait essentiellement par les urines et, à moindre degré, par les matières fécales. Cette élimination est rapide. D'après les travaux de Des Prez

(1961), utilisant l'Isoniazide à carbone marqué, 75 à 95 % de la radio-activité introduite est retrouvée dans l'urine 24 heures après l'introduction. La majeure partie est éliminée sous forme de dérivé acétylé. C'est seulement 1 % de la quantité introduite qui est éliminé sous sa forme libre.

Inactivation de l'INH.

L'élimination de l'INH se fait sous des formes diverses qu'a permis de préciser l'étude chromatographique des urines. On peut schématiser ses formes dans le tableau suivant, d'après les travaux de Zamboni (1954), de Hugues (1954) et de Des Prez (1961) :

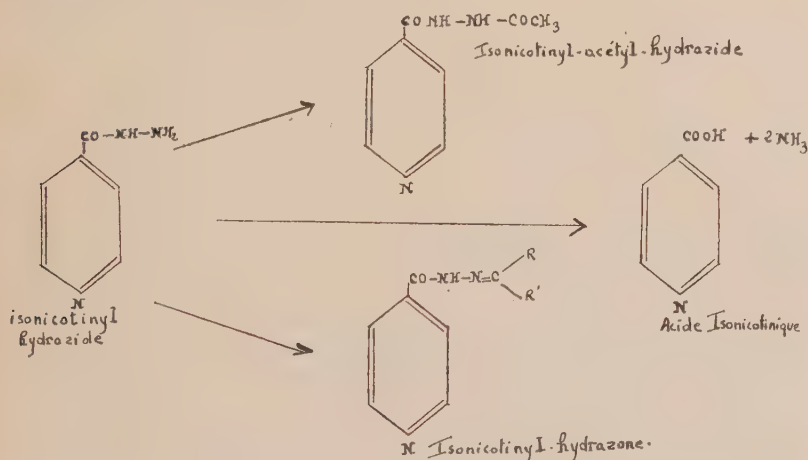


TABLEAU III

La majeure partie de l'inactivation se fait par acétylation ; le passage à la forme acétylée a lieu dans le foie. Cette transformation neutralise le pouvoir antibiotique, mais aussi le pouvoir toxique. L'inactivation est sujette à de grandes variations suivant les individus, les malades traités pouvant être classés en deux catégories : les *inactivateurs lents* et les *inactivateurs rapides*.

Ce facteur serait lié à un phénomène génétique (XVI^e Conférence Internationale de la Tuberculose 1961).

Les statistiques ont montré que 40 % des sujets sont des inactivateurs rapides, tandis que 50 % sont des inactivateurs lents. Ces variations existent aussi dans les espèces animales. C'est ainsi que chez le chien et la souris, incapables d'acétyler l'INH, des doses de 17 mg/kg déclenchent des crises convulsives tandis que le singe peut supporter sans inconvénients des doses 4 à 5 fois plus fortes.

Ces phénomènes expliquent les variations de sensibilité, d'un individu à l'autre, pour des doses semblables. La réponse de l'organisme n'est pas identique chez tous les malades, qu'il s'agisse du pouvoir thérapeutique ou du pouvoir toxique. En thérapeutique, Schmidt et Harris (1961) ont montré que l'action de l'Isoniazide est plus rapide chez les inactivateurs lents pendant les 6 premiers mois de traitement, alors qu'ensuite il n'y a plus de différence significative. Etienne-Bernard, Israël, Pariente et Sausy (1961) ont obtenu les mêmes résultats.

VI. — Passage à travers le placenta.

Lorsqu'on soupçonne la responsabilité d'un médicament, administré à la mère pendant sa grossesse, dans la genèse d'une malformation du nouveau-né, la première démarche à accomplir est la démonstration du passage transplacentaire. Si le médicament incriminé ne traverse pas le placenta, le problème ne se pose évidemment pas.

Le passage de l'INH fut étudié par divers auteurs, en particulier Bromberg, Salzberg et Bruderman (1955). Ils administrent une dose unique de 100 mg d'INH à un groupe de 19 femmes pendant le travail. Au moment de la délivrance, 1/4 d'heure à 4 heures 1/4 après, ils prélèvent des échantillons de sang maternel veineux et de sang fœtal à partir de la veine ombilicale. La concentration dans le plasma est déterminée par la méthode de Kelly et Poet, que nous avons décrite précédemment.

Les résultats montrent que l'INH passe librement à travers le placenta à terme. La concentration dans le sang

du fœtus est sensiblement égale à celle réalisée chez la mère. Dans certains cas même, elle est supérieure. Les auteurs soulignent que la concentration de l'INH dans la circulation fœtale atteint des niveaux connus pour produire des effets thérapeutiques et toxiques chez l'adulte. Ils font remarquer qu'étant donné que l'INH peut produire des effets toxiques sur le système nerveux de l'adulte, on peut logiquement craindre de tels effets sur le fœtus lorsque la mère reçoit un traitement prolongé pendant sa grossesse. Il leur semble donc nécessaire de pratiquer des observations cliniques sur des nouveau-nés dont les mères ont été traitées par l'INH pendant leur grossesse pour affirmer ou infirmer cette hypothèse.

VII. — Les accidents dus à l'Isoniazide.

L'Isoniazide est encore, à l'heure actuelle, l'antibiotique antituberculeux le plus actif et le moins toxique. Cependant, à mesure que son emploi devenait plus fréquent en clinique, on s'apercevait qu'il n'était pas complètement dépourvu d'effet toxique. Cette toxicité se manifeste surtout dans les traitements prolongés, qui sont la règle dans la thérapeutique antituberculeuse actuelle. Il faut cependant souligner que dans la plupart des cas, ces effets secondaires sont bénins et rarement assez graves pour entraîner l'arrêt du traitement.

Il faut distinguer d'une part les *accidents bénins*, d'autre part, les *accidents graves*.

ACCIDENTS BÉNINS.

1° *Les manifestations d'intolérance :*

Parfois, pendant la 2^e ou la 3^e semaine de traitement, on voit apparaître de petits signes d'intolérance caractérisés par des céphalées, de l'insomnie, des vertiges, des

crampes musculaires, des troubles visuels, une légère constipation.

Ces accidents cessent, en général, au bout de quelques jours, malgré la poursuite du traitement.

2° *L'action euphorisante* est connue depuis longtemps et parfois même recherchée en dehors d'indications phthisiologiques.

3° *L'action sur l'état général* est souvent identique, comme l'atteste une reprise pondérale rapide.

4° Enfin, l'Isoniazide exerce une *action anti-inflammatoire* non spécifique qui a trouvé des applications, en dermatologie notamment.

ACCIDENTS GRAVES.

Ces accidents se voient surtout chez les malades tarés, alcooliques ou ayant des antécédents psychiatriques. Ils sont en relation avec la dose, d'autant plus fréquents que la dose est plus élevée, mais aussi en rapport avec des facteurs individuels, vitesse d'inactivation en particulier.

On a signalé des *accidents digestifs* assez rares, à types de brûlures gastriques, régurgitations acides et, exceptionnellement, une anorexie importante ; des *accidents cutanés* de type pellagroïde ; mais les accidents les plus fréquents et les plus graves sont de *type nerveux*. Ils se manifestent souvent sous la forme d'une *atteinte nerveuse périphérique*, polynévrite avec essentiellement des troubles sensitifs, prédominant aux membres inférieurs. On a pu observer également des névrites optiques.

L'Isoniazide peut provoquer parfois des troubles neuropsychiques. Les formes mineures se manifestent simplement par une excitation psychique, un état d'euphorie, mais on a signalé des excitations de type maniaque, des psychoses hallucinatoires et même des crises convulsives. Ces accidents surviennent surtout chez des malades prédisposés par un alcoolisme ou des antécédents psychiatriques, ce qui a fait discuter parfois l'individualité des troubles.

Il faut signaler, enfin, des cas rarissimes d'intoxication aiguë par l'Isoniazide. Il s'agit parfois d'accidents, mais plus souvent de tentatives de suicide. Deux cas ont été publiés récemment dans le service du Pr Roche, à Lyon ; dans ces cas l'intoxication avait provoqué des crises convulsives et un état comateux.

Chez l'enfant, ces accidents sont extrêmement rares aux doses appliquées habituellement en clinique. On les voit survenir, et encore de façon exceptionnelle, lors des surdosages thérapeutiques : traitements à fortes doses et prolongés pour des méningites tuberculeuses ou des primo-infections sévères. C'est ainsi que J. Chaptal et Coll. (1960) ont publié 4 cas d'accidents d'intoxication chez des enfants ; intoxication qui s'est manifestée par des crises comitiales, des troubles psychiques. La réduction de la dose a suffi à faire disparaître les manifestations pathologiques.

Chez l'enfant, on a pu voir des intoxications aiguës par ingestion massive accidentelle de comprimés d'INH, laissés imprudemment à sa portée. Cette ingestion a été suivie de l'apparition de crises convulsives, parfois de coma, de collapsus cardio-vasculaire (Bedrelin, Belger, Hatemi 1962). Certaines de ces intoxications furent mortelles.

Ces accidents sont très rares chez l'enfant, étant donné que l'on fait un emploi très large de l'Isoniazide dans le traitement de toutes les manifestations tuberculeuses infantiles, depuis la primo-infection banale jusqu'à la méningite bacillaire. De plus, il est à noter que l'on ne voit pratiquement jamais de polynévrite qui représente l'accident le plus fréquent chez l'adulte.

PHYSIOPATHOLOGIE DE CES ACCIDENTS.

Diverses théories ont été avancées pour expliquer les accidents nerveux survenant pendant les traitements par l'Isoniazide. La latence qui précède l'apparition des signes pathologiques montre qu'il ne s'agit pas d'une action toxique directe. D'autre part, ce n'est qu'après un traitement

prolongé et à forte dose que l'on voit apparaître les troubles, bien qu'il n'y ait pas accumulation (Guillermard 1963). Nous avons vu, en effet, que l'Isoniazide était éliminé rapidement par les urines ; 24 heures après l'introduction dans l'organisme 75 à 95 % de la dose est éliminée (Des Prez et Boone 1961).

Les plus anciennes théories mettent en cause les produits de dégradation de l'INH sur le système nerveux. Nous avons montré que l'Isoniazide se transformait dans l'organisme :

1° en un dérivé acétylé inactif (forme la plus importante) ;

2° en hydrazone par combinaison avec des produits à fonction cétone tel l'acide pyruvique, l'acide cétoglutarique, etc... ;

3° en acide nicotinique et ammoniacque.

On a donc incriminé ces produits de dégradation dans la responsabilité des accidents nerveux.

L'ammoniacque, dont on connaît les effets toxiques au niveau du système nerveux, a été mis en cause. Pour confirmer cette hypothèse, on a montré que l'acide glutamique administré en même temps que l'INH prévenait les crises convulsives.

Charonnat, en 1953, a essayé d'expliquer les troubles par le « choc carbonyloprive », c'est-à-dire que l'INH fixe et fait éliminer par l'urine certains corps très importants physiologiquement comme l'acide pyruvique. L'administration de cet acide en même temps que l'INH prévient les crises convulsives.

Mais Guillermard (1963) fait remarquer que cette action thérapeutique n'est pas probante car l'acide glutamique et l'acide pyruvique sont des corps polyvalents dont on ne peut isoler artificiellement une action.

On a évoqué également le rôle d'une carence en vitamine PP ou nicotinamide : théorie basée sur la parenté

chimique de ces corps, d'une part (voir tableau II) et la constatation de cas de pellagre ou de « burning feet » au cours du traitement par l'INH, cas qui ont été améliorés par l'administration de vitamine PP. Enfin, Costa (1952), Balzer (1960), Bucher (1961) ont démontré que l'adjonction de vitamine PP à forte dose prévenait l'apparition des convulsions dues à l'INH.

La vitamine PP intervient dans la synthèse des phosphopyridines nucléotides qui jouent un rôle important dans la physiopathologie nerveuse centrale. Si l'isonicotinylhydrazide se substitue à l'amide nicotinique, il y a blocage de la synthèse ; ce qui expliquerait l'action convulsivante de l'INH et l'action sédatrice de la vitamine PP à haute dose.

Enfin, depuis les travaux de Biehl et Vilter, en 1954, on pense que les accidents provoqués par l'INH sont surtout dus à une carence en vitamine B6. C'est la théorie la plus communément admise actuellement.

ISONIAZIDE ET VITAMINE B6.

Biehl et Vilter, étudiant les accidents nerveux dus à l'INH, notent que leur plus grande fréquence s'observe pour des doses élevées et les attribuent à un trouble métabolique. L'analogie avec les troubles produits par l'antimétabolite de la vitamine B6, la désoxypyridoxine les conduit à explorer le métabolisme de la vitamine B6 chez les malades recevant de l'INH. Cette exploration se fait par deux voies : *le dosage de la pyridoxinurie, le test de charge au tryptophane.*

En effet, cet acide aminé se dégrade pour donner la vitamine PP. La pyridoxine intervient en tant que coenzyme dans cette dégradation. Si la vitamine B6 manque, la dégradation est interrompue au stade des métabolites intermédiaires tels que la cynurénine et l'acide xanthurénique que l'on retrouve dans les urines où il est possible de les doser. Ce phénomène est bien connu et permet de détecter une carence en pyridoxine. Une déficience en vita-

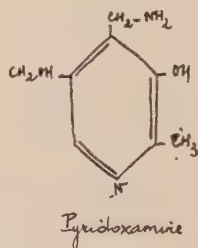
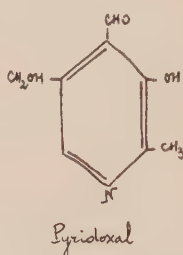
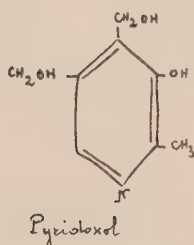
mine B6 se traduit par une élévation de la pyridoxinurie, et une élimination accrue d'acide xanthurénique.

Le mécanisme intime de l'interférence de l'INH dans le métabolisme de la vitamine B6 reste mal connu. La pyridoxine et l'Isoniazide possèdent tous les deux un noyau pyridinique, mais on ne peut invoquer ici une analogie de formule. La vitamine B6 se présente sous 3 formes :

— *la forme alcool*, le pyridoxol utilisé en thérapeutique sous forme de chlorhydrate de pyridoxol ;

— *la forme aldéhyde* ou pyridoxal, qui est la forme la plus active après avoir subi une phosphorylation ;

— *la forme amine* ou pyridoxamine.



Il semble que ce soit au niveau du pyridoxol phosphorylé que se fasse la déviation du métabolisme par l'INH. On a d'abord pensé (Biehl 1954) à la formation d'hydrazones que l'on trouve en effet dans les urines des malades traités ; mais il a été démontré que ces hydrazones sont aussi actifs que la vitamine B6. Actuellement on pense plutôt qu'il s'agit d'un blocage de la phosphorylation du pyridoxal.

La réaction : $\text{Pyridoxal} + \text{ATP} \rightarrow \text{Pyridoxal-phosphate} + \text{ADP}$ est inhibée.

EFFETS DE LA CARENCE.

On qualifie volontiers la pyridoxine de vitamine des acides aminés, car elle joue un rôle important dans la

dégradation des protéines et dans la transformation des acides aminés. Bessey (1957) écrit « Il y a probablement peu de réactions des acides aminés de l'organisme qui ne fassent appel aux enzymes contenant la pyridoxine d'où son nom de vitamine des acides aminés. Elle intervient dans les réactions de transamination, de décarboxylation, de déshydrogénation, d'oxydation... » L'INH va bloquer ces réactions et empêcher ainsi la formation de métabolites importants. L'influence de l'INH sur le métabolisme de l'acide glutamique et du tryptophane a été étudiée de façon très précise par de nombreux auteurs.

En ce qui concerne l'acide glutamique, le principal acide aminé utilisé par le tissu cérébral pour son métabolisme, deux réactions se trouvent perturbées :

— *l'INH bloque la décarboxylation* qui transforme cet acide en acide γ amino butyrique, réaction qui se produit surtout au niveau du cerveau. Della Pietra (1959), Hado (1959) ont montré la diminution de la teneur en acide γ amino butyrique des broyats de cerveau d'animaux traités à l'INH ;

— *l'INH bloque la transamination* qui transforme l'acide glutamique en acide céto-glutamique, acide qui donnera divers autres acides aminés. Ceci a été démontré expérimentalement in vivo (Meister 1956) et in vitro (Hicks 1957, Killam 1957, Jenkins 1959).

En ce qui concerne le tryptophane, l'INH bloque la transformation du 5-hydroxy-tryptophane en sérotonine par décarboxylation. Or la sérotonine est un sédatif du système nerveux central. L'INH inhibe également la formation de la nicotinamide ou vitamine PP à partir du tryptophane. Le métabolisme du tryptophane se trouve dévié vers la production accrue d'acide xanthurénique que l'on recherchera dans les urines comme test de carence en vitamine B6.

Un grand nombre de travaux ont mis en évidence le rôle important de la sérotonine dans la physiologie ner-

veuse. On a démontré la possibilité de produire des troubles mentaux par des antimétabolites de la sérotonine et le changement de teneur en sérotonine du cerveau dans certaines anomalies neurologiques.

Cet ensemble de faits permet de comprendre que des accidents nerveux résultent de la carence en vitamine B6 et en particulier lors des traitements prolongés et à fortes doses par l'INH.

Pour confirmer le mécanisme de la carence en vitamine B6 dans les accidents nerveux dus à l'INH, divers auteurs (Della Pietra 1959 et Zbingen 1955) ont essayé de protéger des rats traités par l'INH, par l'administration de vitamine B6. Les résultats obtenus varient avec la dose utilisée. En effet, à faible dose, la vitamine B6 protège le rat des accidents nerveux. A dose plus élevée, si la pyridoxine est administrée avant l'INH, elle aggrave les troubles ; si elle est administrée après l'INH, elle protège l'animal. A dose très élevée, 500 mg/kg, l'effet est toujours aggravant.

Le mécanisme de pathogénie de l'INH n'est donc pas simple et univoque. On connaît un certain nombre de faits : libération d'ammoniaque, inactivation des phosphoro-pyridines nucléotides, déficit en acide γ amino-butirique, en sérotonine, qui sont susceptibles d'expliquer les troubles nerveux, mais la part précise qui revient à chacun de ces mécanismes n'est pas établie. L'INH agit certainement surtout par l'intermédiaire de la vitamine B6, mais on ne peut l'assimiler simplement à une antivitamine.

La primauté de ce mode d'action est prouvée par la thérapeutique. Actuellement on administre systématiquement dans les services de phthisiologie et de pédiatrie la vitamine B6 aux malades subissant un traitement à l'INH au long cours et la disparition des accidents nerveux périphériques est un test d'efficacité, mais la prévention des accidents nerveux centraux est plus discutable.

OBSERVATIONS

Première observation, n° 8359.

DAU... Chantal, née le 19 mai 1958, d'une mère tuberculeuse traitée en sanatorium en 1956 et 1957 par streptomycine et P.A.S. En septembre 1957, alors qu'elle commençait une grossesse, elle reçoit un traitement au Rimifon de 6 comprimés par jour pendant 30 jours, puis un tube de Pasi-niazide.

Elle a donc été traitée pendant les 4 ou 5 premières semaines de grossesse puis le traitement fut arrêté.

L'accouchement est normal : enfant pesant 3.650 grammes. Pas de dystocie, cris immédiats.

Dès les premiers mois, les parents remarquent que le développement ne se fait pas normalement : l'enfant ne sourit pas, ne suit pas du regard, tient sa tête à 6 mois.

Mais dès le troisième mois sont apparues des crises convulsives, très fréquentes (jusqu'à 15 par jour) ; ces crises sont faites de mouvements de flexion tonique de la tête, du tronc et des membres, et de petits mouvements cloniques des membres. Les parents montrent l'enfant à un médecin qui prescrit du Sédatonyl, puis du Gardénal, de l'Alepsal, sans succès.

L'enfant est envoyée à la pouponnière de La Chaux où l'on note un retard psycho-moteur important. Elle est hospitalisée dans le service du Professeur MONNET pour mise en observation. On fait le diagnostic : hypsia rythma clinique et électro-encéphalographique. Traitement à l'A. C. T. H. sans résultat.

Puis l'interrogatoire de la mère ayant révélé la prise de Rimifon pendant la grossesse, on pense à une carence en vitamine B 6 et on pratique un test de charge au tryptophane :

Acide xanthurénique : 15 mg/18 heures, après ingestion de tryptophane.

Ce test est donc en faveur d'une carence en vitamine B 6. Mais le traitement au Bécilan n'apporte pas d'amélioration

clinique ; par contre, il entraîne la normalisation du test au tryptophane.

Actuellement cette enfant reste une grande encéphalopathe.

En résumé : Retard psycho-moteur et convulsions avec à l'E.E.G. un tracé d'Hypsia rythma. Test de charge au tryptophane positif.

Deuxième observation, n° M 1351.

DES... Bernard, né le 1^{er} avril 1963.

Au troisième mois de la grossesse, on découvre chez la mère une tuberculose pulmonaire excavée. Elle reçoit jusqu'à la fin de sa grossesse un traitement avec Streptomycine, Rimifon, P.A.S.

L'accouchement est normal. Les cris sont immédiats. Le poids de naissance est de 2,890 kg.

Les parents, qui ont deux autres enfants tout à fait normaux, remarquent rapidement que le développement psycho-moteur ne se fait pas normalement. L'enfant tient sa tête et s'assoit tardivement. Il est hospitalisé en décembre 1964 dans le service du Pr Monnet pour une gastro-entérite. On note alors un important retard psycho-moteur. A 20 mois, l'enfant ne marche pas, ne parle pas. L'examen objective une micro-céphalie, une hypertonie généralisée avec exagération des réflexes tendineux.

L'Electro-encéphalogramme ne montre rien d'anormal.

En résumé : Enfant présentant un important retard psycho-moteur.

ENQUETE

A la suite de ces deux observations, dont la réunion dans un même service attira l'attention, une enquête fut entreprise pour la recherche de cas semblables.

La première partie a consisté en une enquête individuelle dans la famille de ces deux enfants, à la recherche d'une étiologie de ces troubles autre que l'Isoniazide. L'interrogatoire au moment de l'admission dans le service n'avait rien révélé, mais, dans ce genre d'étude, l'interrogatoire, tel qu'il est pratiqué couramment, est insuffisant.

Nous avons donc repris l'enquête en utilisant les fiches fournies très aimablement par le Professeur Robert qui dirige le Centre de Génétique de l'Hôtel-Dieu. Ces fiches, que nous reproduisons dans les pages suivantes, comportent diverses rubriques qui permettront à l'enquêteur de définir l'étiologie de la malformation.

Un paragraphe du questionnaire est consacré à la grossesse, pour dépister une fœtopathie ou embryopathie. On y retrouve énumérés tous les facteurs exogènes connus pour produire des malformations chez le fœtus, facteurs que nous ne rappellerons pas ici, ce rappel ayant été fait de nombreuses fois, en chaque occasion où il est question de tératogénèse.

Le paragraphe suivant étudie les circonstances de l'accouchement, et les phénomènes pathologiques qui, au moment de la naissance, ont pu avoir une influence nocive sur l'enfant.

Un vaste chapitre est attribué à la généalogie de l'enfant (le *propositus*) dans lequel on recherche avec soin parmi les membres de la famille proche et lointaine une

anomalie pouvant faire penser à une étiologie génétique. L'interrogatoire porte sur la fratrie des parents et des grands-parents. On conçoit qu'un tel interrogatoire ne se fait pas sans difficultés, rares étant les parents qui peuvent donner immédiatement des précisions semblables sur leur famille. On voit que ce questionnaire est très différent de celui que l'on pratique habituellement lors de l'entrée dans un hôpital. Mais, s'il est fait correctement dans un climat de confiance entre les parents et l'enquêteur, ce qui est très important, il permet de retrouver souvent une étiologie qui était passée inaperçue tout d'abord.

Nous avons donc repris l'interrogatoire dans le sens que nous avons indiqué précédemment et le résultat a été négatif : nous n'avons retrouvé aucune cause pouvant expliquer les troubles de ces enfants, en dehors de la prise d'Isoniazide pendant la grossesse. Il faut signaler que ceci n'est pas une preuve absolue de la responsabilité de ce médicament, car il est bien connu que dans de nombreux cas de malformations, aucune étiologie n'est retrouvée.

Après l'enquête individuelle, nous avons entrepris une enquête collective pour rechercher d'autres cas semblables. Nos investigations ont débuté dans les services de Pédiatrie où notre travail s'est borné à faire appel à la mémoire des chefs de service. Et lors de notre visite dans son service, le Professeur Jeune s'est souvenu d'avoir soulevé l'hypothèse de la responsabilité de l'Isoniazide à propos de l'observation d'un enfant hospitalisé dans son service, en 1960. Cette observation étant restée isolée, la question n'avait pas été étudiée davantage. Nous rapportons ici cette observation.

Troisième observation, n° 3103.

PRE... Jean-Luc, né le 18 janvier 1960.

Enfant né de mère tuberculeuse : tuberculose découverte pendant le cinquième mois de la grossesse. Il s'agit d'une adénite tuberculeuse pour laquelle la mère subit un traitement jusqu'à la fin de sa grossesse avec du Rimifon, six comprimés par jour, et de la Streptomycine.

UNIVERSITÉ DE LYON
CENTRE DE GÉNÉTIQUE MÉDICALE

HOPITAL HOTEL-DIEU

Fiche A 1

Existe-t-il dans cette famille		
des mariages consanguins	OUI	NON
des jumeaux ?	OUI	NON

ENQUÊTE GÉNÉALOGIQUE
(Malformations - Affections Hérititaires)

LE PROPOSITUS

NOM	PRÉNOMS	SEXE	NATION.
DATE DE NAISSANCE	LIEU	DEP ¹	
ADRESSE COMPLÈTE			
SERVICE HOSPITALIER		N° DE L'OBSERVATION	
MÉDECIN TRAITANT		ADRESSE	
DATE DE LA PREMIÈRE HOSPITALISATION OU CONSULTATION			
APPARENTÉ A UN MALADE DU FICHIER	NON - OUI	N° FICHIER	
CAISSE DE S.S.	ECOLE OU LIEU DE TRAVAIL		

DIAGNOSTIC

RÉSUMÉ DE L'OBSERVATION

LA FRATRIE

Indiquer les avortements, les prématurés, les morts-nés
Indiquer les sujets nés dans une maternité. Laquelle ?
Indiquer les hospitalisations éventuelles, Souligner le propositus.

1	Rang	Sexe	Prénom	Lieu Naissance	Mois et Année de Naiss.	Mois et Année de Décès	Adresse	Maladies ou Malformations Hospitalisations Eventuelles

LA GROSSESSE (Foetopathies et embryopathies)

Rubéole	à quel mois ?	Rayons X - Radium
Autras maladies	»	Carences alimentaires
Intoxications	»	Mauvaises conditions matérielles
Néphropathies	»	Menaces d'avortement
Traitements	»	Manœuvres abortives
Traumatismes	»	Autres accidents
Interventions Chirurgicale	»	Nom et Adresse de l'accoucheur

L'ACCOUCHEMENT

Lieu

A terme	Prématuré	Post-mature	Siège	Face	Sommet
Spontané	Provoqué				
Forceps	Césarienne				
Itère précoce	Tardif				
Manœuvre de réanimation		Oxygène ?			
Couveuse					
Poids à la naissance					

NB - Indiquer éventuellement en annexe les demi-frères et demi-sœurs

LE PÈRE

Est-il marié avec la mère ?

Consanguinité ?

NOM

PRÉNOMS

DATE DE NAISSANCE

LIEU DE NAISSANCE

DEP¹

NATION.

PROFESSION

SON AGE A LA NAISSANCE DU PROPOSITUS

TARE IDENTIQUE A CELLE DU PROPOSITUS

AUTRES AFFECTIONS

MÉDECIN TRAITANT HABITUEL

ADRESSE

FRÈRES ET SŒURS DU PÈRE (pour les femmes, donner le nom de mariage)

2	Rang	Sexe	Prénom	Année de Naiss.	Année de Décès	Nom de famille et Adresse	Maladies ou Malformations Hospitalisations éventuelles

GRAND-PÈRE PATERNEL ET SA FRATRIE (dans l'ordre de naissance ; souligner le grand-père)

3	Rang	Sexe	Prénom	Année de Naiss.	Année de décès	Nom de famille et adresse	Maladies ou Malformations Hospitalisations éventuelles

GRAND-MÈRE PATERNELLE ET SA FRATRIE (idem ; donner le nom de jeune fille)

4	Rang	Sexe	Prénom	Année de Naiss.	Année de Décès	Nom de famille et adresse	Maladies ou Malformations Hospitalisations éventuelles

NB - En cas de fratrie très nombreuse, rajouter une annexe si nécessaire.

DESCENDANCE DU PROPOSITUS

8	Rang	Sexe	Prénom	Lieu de Naissance	Mois et Année de Nats.	Mois et Année de Décès	Adresse	Maladies ou Malformations Hospitalisations Eventuelles

Nom

Prénoms

COUSINS (à ne remplir que si la tère est présente parmi eux ; signaler le degré de cousinage
exemple : fils du n° 4 du Tableau 2)

9	Degré de Cousinage	Sexe	Année de Nats.	Année de Décès	NOM - PRÉNOM - ADRESSE	Maladies - Malformations Hospitalisations Eventuelles

N° de la famille

NB - dresser un arbre généalogique en cas de besoin pour une meilleure compréhension de la famille

Remarques - Conclusions cliniques

Conseils eugéniques

Il s'agit d'un premier enfant. La naissance est prématurée à 7 mois et 20 jours, mais le poids de naissance est quand même de 3.150 grammes. L'enfant est cyanosé et reste « étonné » pendant plusieurs minutes. Les huit premiers jours de la vie sont difficiles : le nouveau-né doit être nourri à la sonde, il a des accès de cyanose au moment des repas, fait des poussées d'hyperthermie. A partir du huitième jour : apparition de crises convulsives, spasmes avec contracture généralisée, révulsion oculaire, qui se produisent plusieurs fois par jour.

L'enfant est vu à 9 mois par le Professeur JEUNE : il ne tient pas sa tête, ne s'assoit pas, ne sourit pas, suit à peine la lumière. Il continue à présenter des crises convulsives. L'examen objective une microcéphalie avec fontanelles presque fermées. On fait un E.E.G. qui montre un tracé d'hypsia rythma typique.

Le test de charge au tryptophane est négatif (après tryptophane : 6,75 mg/18 heures). L'enfant, qui habite le Territoire de Belfort, n'a pas été revu.

En résumé : Enfant prématuré (?), dont la naissance fut difficile, qui présente un important retard psycho-moteur, et des crises convulsives : maladie des spasmes.

Dans le cas de cette observation, il faut noter immédiatement que d'autres facteurs peuvent être mis en cause dans la responsabilité de l'encéphalopathie puisqu'il s'agit d'un enfant prématuré dont la naissance fut difficile. On sait que ce sont là des facteurs qui peuvent engendrer des troubles, en particulier au niveau du système nerveux.

Quatrième Observation, n° 1605 N.

Cette observation nous a été communiquée par le Professeur Agrégé LARBRE.

ELE... Philippe, né le 20 mars 1964.

La mère avait été traitée pour une méningite tuberculeuse depuis 1962. Elle avait d'abord fait une fausse-couche au cinquième mois de grossesse au début de la méningite. Puis elle est de nouveau enceinte alors qu'elle reçoit encore un traitement par le Rimifon. Ce traitement se poursuit pendant le premier mois de la grossesse.

L'enfant naît 15 jours après le terme prévu. Les cris sont immédiats. Le poids de naissance est de 2.700 grammes.

Au cours du développement, les parents s'aperçoivent que leur enfant n'est pas normal. Ils le font examiner une première fois à Annecy, puis en mars 1965, il est hospitalisé pour bilan dans le service du Professeur Agrégé LARBRE. On note :

- un colobome irien bilatéral et symétrique ;
- un niveau psycho-moteur très bas ;
- une surdité totale ;
- un aspect normal du faciès : ébauches de petites fentes aux commissures labiales.

Tous les examens biologiques ont été négatifs. Un caryotype fut pratiqué à deux reprises mais la culture n'a pas poussé.

Nous avons tenté de poursuivre notre enquête dans les services de Pneumophtisiologie mais notre tentative aboutit à une impasse car les observations de femmes enceintes ne font pas l'objet d'un classement particulier. Elles étaient donc impossibles à retrouver parmi des milliers d'observations. Par contre, le Prof. Agr. KALB a eu la très grande bonté de bien vouloir rechercher à notre intention parmi les malades de sa clientèle personnelle, les femmes enceintes traitées par l'Isoniazide pendant leur grossesse, travail très long et fastidieux dont nous lui sommes extrêmement reconnaissante. Il a pu retrouver ainsi 25 observations que nous faisons figurer dans notre bilan. Parmi celles-ci se trouvent celle d'une femme qui a donné naissance à un enfant porteur d'une imperforation anale. Tous les autres enfants étaient normaux à la naissance. Le Prof. Agr. KALB a suivi les mères pendant au moins un an après l'accouchement et l'on peut supposer que si une anomalie s'était révélée par la suite, il en aurait été avisé.

Nous devons au Professeur BERTOYE deux observations de femmes enceintes ayant été traitées dans son service des Maladies infectieuses, pour des méningites tuberculeuses. L'une a commencé sa maladie et son traitement à 6 mois et demi de grossesse ; l'autre à 8 mois. Dans les deux cas, l'enfant était normal à la naissance et pendant plus d'un an après l'accouchement ; pendant ce temps là mère a été suivie dans le service et aucune anomalie n'a été signalée. Ces deux observations sont intéressantes en ce sens que ces femmes ont reçu des doses massives d'Isoniazide et que dans les deux cas l'enfant était normal. On est donc en droit de penser que, si l'Isoniazide a une action tératogène, celle-ci n'est pas en rapport avec la dose, ce qui est généralement vrai pour tout médicament susceptible de donner des embryopathies.

Pour terminer, la plus grande partie de notre enquête s'est faite dans les services d'obstétrique. Dans les quatre grandes maternités des Hôpitaux de Lyon (Services du Professeur PIGEAUD, du Professeur MAGNIN, du Prof. Agr. NOTTER, du Docteur ROCHET) nous avons collecté le plus grand nombre possible de femmes traitées à l'Isoniazide pendant leur grossesse. Nous avons ainsi rassemblé toutes les observations de femmes tuberculeuses ayant accouché dans ces services depuis 1958 et même depuis 1956 dans le service du Professeur PIGEAUD.

Ce travail nous a permis de réunir 125 observations de femmes enceintes tuberculeuses ayant été traitées par l'Isoniazide pendant leur grossesse.

Un premier bilan a été établi à la naissance.

25 malades Pr KALB : 1 imperfection anale.

2 malades Pr BERTOYE : 0 malformation.

125 malades Obstétrique : 1 cardiopathie cyanogène, 2 morts-nés, 1 mort après naissance : cyanose, 1 pied-bot.

Soit sur 152 naissances : 3 malformations décelables à la naissance et 3 mort-nés ou immédiatement après la naissance. L'un des enfants mort-nés était d'ailleurs d'une mère diabétique qui avait déjà eu des accidents semblables avant sa tuberculose, et doit donc être éliminé de ce fait. La proportion de 3 malformations pour 152 naissances est tout à fait normale puisque le Prof. Agr. ROBERT donnait récemment des chiffres de 0,50 à 2,5 % (en ne comptant pas les mort-nés). Il est évidemment bien entendu que les chiffres obtenus par notre enquête n'ont aucune valeur statistique absolue, le nombre des cas étant de loin trop petit.

De plus, il faut bien dire que l'on voit mal le rapport entre des malformations comme un pied-bot ou une imperforation anale et l'Isoniazide et dans ces conditions on peut aussi bien attribuer ces malformations à n'importe quelle autre drogue antituberculeuse que la malade a reçu pendant sa grossesse.

Enfin les observations qui ont suscité cette thèse donnent à penser que, si l'Isoniazide avait une action nocive sur le fœtus, celle-ci se manifestait non pas à la naissance mais plus tardivement au cours du développement de l'enfant. Nous avons donc fait parvenir aux 125 femmes dont nous avons retrouvé les observations dans les services de Maternité, un questionnaire que nous reproduisons ci-contre.

QUESTIONNAIRE

Concernant la mère :

Avez-vous subi un traitement antituberculeux pendant votre grossesse avec l'un ou l'autre des médicaments suivants :

- Streptomycine (1)
- P.A.S. (1)
- Rimifon ou Isoniazide (1)
- ou tout autre médicament apparenté (2)

Pouvez-vous préciser à quel moment de la grossesse :

- 4 premiers mois (1)
- 5 derniers mois (1)
- Pendant les 9 mois (1)

Concernant l'enfant :

A quel âge

- A-t-il tenu sa tête ?
- S'est-il tenu assis ?
- A-t-il dit ses premiers mots ?
- A-t-il marché ?

Quelles maladies a-t-il eues depuis sa naissance ?

(1) Répondez par « oui » ou par « non » et si possible indiquez la dose par jour.

(2) Précisez lequel et si possible la dose.

Nous avons essayé, dans la mesure du possible, de rédiger le questionnaire ainsi que la lettre qui l'accompagnait de façon à ne pas attirer l'attention des parents sur un médicament en particulier et à ne pas évoquer l'idée de malformation, point sur lequel le public est sensibilisé depuis le procès de Liège.

Une première partie concerne le traitement qu'a subi la mère. Nous désirions lui faire préciser le traitement et surtout la période exacte de celui-ci, qui n'était pas toujours indiquée de façon très claire dans les observations des services d'obstétrique. La seconde partie, qui concerne l'enfant, est inspirée de l'interrogatoire qui se pratique à l'entrée d'un service de Pédiatrie. Nous n'avions pas l'espoir que les parents pourraient répondre avec précision à toutes nos questions, ce qui était en fait sans intérêt, mais nous pensions que l'ensemble des réponses nous permettrait de juger si le développement psycho-moteur était normal.

Résultats :

Cette partie de l'enquête a été extrêmement décevante. En effet, sur 125 lettres expédiées, nous avons reçu 47 réponses. Toutes les autres nous ont été retournées, le destinataire ayant changé d'adresse. Ceci restreint considérablement le champ de nos investigations et ne nous laisse, pour notre second bilan, fait après la première année de l'enfant seulement que 74 observations (25 du Pr KALB, 2 du Pr BERTOYE, 47 des Services d'obstétrique). Ceci est bien entendu trop restreint pour établir une statistique.

Parmi ces 74 enfants de femmes traitées pour tuberculose pendant leur grossesse, nous retrouvons :

— Une des deux observations qui ont été à l'origine de ce travail, celle de la petite DAU... Chantal : retard psycho-moteur et crises convulsives.

— Une observation suspecte révélée par notre questionnaire : au reçu de notre lettre, M^{me} ORC... est venue présenter son fils à la consultation du Professeur MONNET où on a décidé de l'hospitaliser pour un bilan.

Observation, n° M 2511.

ORC... Jordi, né en juillet 1958.

On découvre au cours de la grossesse (4^e mois) une lésion pulmonaire. La mère a subi un traitement jusqu'en fin de grossesse par le Rimifon et le P.A.S. L'accouchement est normal, l'enfant crie immédiatement. Poids naissance : 4,100 kg. Pratiquement dès la naissance la mère remarque que l'enfant ne bouge pas son bras droit qu'il maintient en flexion.

Dès les premiers pas, il boite et se tient sur la pointe du pied droit. Mais le développement psycho-moteur est normal et même excellent. Le développement staturo-pondéral est également normal.

L'examen fait au pavillon « S » alors que l'enfant a 7 ans objective :

- une paralysie du sciatique poplitée externe droit ;
- une amyotrophie droite ;
- des réflexes rotuliens plus vifs à droite, achillens polycinétiques avec trépidation épilepticoïdes du pied droit ;
- Babinski droit ;
- pas de trouble de la sensibilité ;
- paralysie faciale droite.

L'interrogatoire ne révèle aucune circonstance pendant la grossesse pouvant expliquer les troubles de l'enfant. Parmi la famille, on ne retrouve qu'une anomalie : une sœur de la mère est atteinte de débilité mentale.

Un test de charge au tryptophane fut pratiqué dans le service :

Acide xanthyrénique : 30 mg/kg de poids/24 h.
c'est-à-dire positif, en faveur d'une hypovitaminose B 6.

En résumé : Il s'agit d'une hémiplégie cérébrale infantile, d'origine indéterminée. Le test au tryptophane est positif, mais il est difficile de lui attribuer une signification et d'établir une relation avec les troubles.

Nous rapportons ici cette observation, que nous a procurée notre enquête, bien qu'elle soit d'un type différent des précédentes. Les troubles sont assez différents de ceux causés habituellement par l'Isoniazide.

Une nouvelle observation fut découverte par le Prof. Agr. ROBERT alors que ce travail était déjà en cours d'impression.

CLE... Brigitte, née le 12 août 1962.

La mère a suivi un traitement par le Rimifon pendant les trois premiers mois de la grossesse pour un virage de cuti.

L'accouchement fut normal, les cris immédiats. L'enfant pesait 2,780 kg à la naissance.

A l'âge de 4 mois, la mère commence à s'apercevoir que sa fille n'est pas normale : elle ne tient pas sa tête, ne s'intéresse pas à son entourage.

A 6 mois l'enfant est hospitalisée au pavillon « S » de l'hôpital Edouard-Herriot. On note un retard psycho-moteur et des signes de comitialité. L'E.E.G. montre un tracé de comitialité.

On lui donne alors un traitement au Zarontin qui diminue un peu la fréquence des crises convulsives.

L'enfant est ensuite hospitalisée plusieurs fois pour des épisodes infectieux dans le service du Prof. Agr. BETHENOD. Elle est vue par le Docteur KOHLER qui note : grande encéphalopathie, microcéphalie, aucune connaissance. On ne voit pas d'autre étiologie que le traitement par le Rimifon pris par la mère au début de la grossesse.

L'enfant a alors 15 mois : elle ne tient pas sa tête ; âge mental : 2 mois.

Actuellement, elle n'a fait aucun progrès. Elle est placée au Vinatier dans le service du Docteur BAUJARD.

En résumé : Il s'agit d'une fillette qui présente un retard psycho-moteur considérable associé à des crises convulsives.

DISCUSSION

I. — Discussion théorique.

Selon Chassagne et Lechat (1962), il est possible de prévoir de façon théorique l'action tératogène d'un médicament, en se basant d'une part sur le passage à travers le placenta, d'autre part, sur le mécanisme d'action.

1° LE PASSAGE DU PLACENTA.

L'étude de la perméabilité placentaire à un médicament présente des difficultés certaines. Nous avons vu, à propos de l'Isoniazide, qu'il est possible avec une relative facilité de montrer que ce médicament franchit le placenta à terme au moment de l'accouchement. Mais que se passe-t-il en cours de grossesse ?... Pour le savoir, on est obligé d'avoir recours à l'expérimentation animale. Il faudra pourtant tenir compte des différences anatomiques existant entre le placenta de l'animal d'expérience et le placenta humain. Les types anatomiques les plus proches du type humain sont ceux du rat, du lapin et des Primates. Ces placentas sont des « *placentas hémo-choriaux* ».

Welles, Anderson et Chen (1953) ont étudié le passage de l'Isoniazide chez la lapine gravide. Ils administrent 10 mg/kg d'INH à des femelles gestantes anesthésiées et font des prélèvements sanguins et amniotiques sur des embryons extraits au bout de 2 h et 3 h. Leurs résultats sont consignés dans le tableau ci-dessous :

N°	Temps de prélèvement	Concentration dans le sang maternel	Concentration dans le sang fœtal	Concentration du liquide amniotique
1	2 h	4,9 µg/ml	5,2 γ/ml	
	3 h	2,3	5,2	
2	2 h	6,2	6,8	
	3 h	5,4	5,9	
3	2 h	4,8		5,5
	3 h	3,0		5,5
4	2 h	5,2		3,5
	3 h	5,0		5,2
5	2 h	4,6		5,5
	3 h	4,4		5,1

Pour avoir un volume suffisant de liquide amniotique et de sang, les prélèvements ont été faits respectivement sur des animaux gestants de 20 à 22 jours et de 28 à 30 jours.

Il semble donc que l'Isoniazide traverse facilement le placenta et atteint des taux élevés dans le sang et le liquide amniotique. D'une façon générale, la perméabilité placentaire à un médicament relève de plusieurs mécanismes dont l'action est souvent simultanée :

— diffusion simple (eau et électrolytes) ;

— diffusion par des molécules porteuses ;

— activité cellulaire de la membrane placentaire (la richesse en enzymes du placenta suggère l'existence de processus de dégradation et de resynthèse des molécules difficilement véhiculées sous leur forme primitive).

Dans le cas de l'Isoniazide, la vitesse de passage est telle qu'il est permis de penser que la diffusion simple est le mécanisme principal.

2° MÉCANISME D'ACTION.

Un traitement à l'Isoniazide à dose forte et prolongée peut provoquer une carence en vitamine B6. Cette hypovitaminose B6 est susceptible d'entraîner des accidents nerveux. Ceux-ci se manifestent surtout chez l'adulte sous forme de polynévrites, parfois de troubles psychiques. Plus rarement, ils revêtent la forme d'encéphalopathies. Castaigne, Cambier et Cathala (1961) rapportent le cas d'une femme de 39 ans qui, traitée pour tuberculose pulmonaire depuis 6 mois par le Rimifon à forte dose, a présenté des crises convulsives généralisées et un état de confusion mentale complet. Ces troubles ont persisté pendant 19 jours, date à laquelle on a diminué la dose de Rimifon et institué un traitement à la pyridoxine pour pallier l'hypovitaminose B6 révélée par le test de charge au tryptophane.

Ces cas, rarissimes chez l'adulte, sont au contraire les formes les plus fréquentes chez l'enfant où l'on ne constate presque jamais de polynévrites. Chez l'enfant, l'hypovitaminose B6 se manifeste par des convulsions, en particulier dans la maladie de Hunt ou *pyridoxino-dépendance*.

En 1954, Hunt signale le cas d'un nouveau-né présentant des convulsions apparues dès la naissance et qui ne cessent que sous l'influence d'administrations répétées de vitamine B6 (pyridoxino-dépendance). Julien Marie et Hennequet (1962) démontrent de façon formelle le caractère familial de cette atteinte.

Cette maladie se manifeste par :

— des crises convulsives dont la seule particularité est de céder à l'administration de vitamine B6 et de réapparaître à l'arrêt du traitement ;

— un retard psycho-moteur plus ou moins important. Il est intéressant de penser que ce retard peut être dû à l'installation tardive du traitement, ce qui permettrait la constitution de lésions définitives. Cette hypothèse, bien que séduisante, demande à être vérifiée ;

— le test au tryptophane qui peut être paradoxalement négatif.

On constate avec intérêt que les symptômes présentent une similitude évidente avec les deux observations originales du Professeur Monnet et celle du Professeur Jeune, à la seule différence que les lésions de ces trois enfants furent irréversibles.

3° UN ARGUMENT SUPPLÉMENTAIRE en faveur de l'action tératogène théorique de l'Isoniazide est apporté par l'étude du taux de pyridoxine chez la femme enceinte. Coursin et Brown (1961) montrent, par le test de charge au tryptophane, que le taux de vitamine B6 diminue rapidement au cours de la grossesse (on a même attribué les vomissements gravidiques à une carence en pyridoxine). Cette diminution de la vitamine B6 est évidemment due à la mobilisation de cette vitamine par le fœtus. Il semble donc que le développement fœtal nécessite une quantité relativement importante de vitamine B6.

On peut donc dire que l'Isoniazide franchit la barrière placentaire d'une part, que d'autre part, il peut provoquer chez le fœtus une carence en pyridoxine (dont on connaît les effets pathologiques) précisément à une période où l'expérience a montré que les besoins de l'embryon sont particulièrement importants. Par conséquent, il nous paraît logique d'admettre, du point de vue théorique, la possibilité d'un rôle tératogène de l'Isoniazide.

II. — De façon pratique.

Lorsque l'on essaie de mettre en évidence la responsabilité d'un médicament dans la genèse d'une malformation, il faut démontrer que le médicament a bien agi pendant la période de sensibilité du fœtus pour cette malformation précise, pendant la formation de l'organe atteint.

STADE TÉRATOGÈNE.

En effet, il est prouvé que la sensibilité de l'embryon aux facteurs exogènes varie au cours de son développement. En général, les malformations se constituent à des dates distinctes se situant à un stade précoce du développement. On distingue 3 stades :

— *Le premier va de la conception au 14^e jour.* L'embryon, qui n'est pas fixé dans l'utérus, est alors formé de cellules non différenciées qui se multiplient activement. A cette période, un facteur exogène ne peut avoir qu'une action dite « de tout ou rien », soit il n'agit pas, soit il provoque la mort de l'embryon.

— *Le second stade se situe entre le 14^e jour et la fin du 2^e mois.* Au cours de celui-ci s'effectuent l'organisation et la différenciation cellulaire. C'est le véritable stade tératogène, à l'intérieur duquel certains auteurs ont établi un calendrier précis des malformations.

— *Le troisième stade* est une phase de croissance cellulaire. A ce stade, il ne peut plus y avoir de malformations véritables.

En ce qui concerne le système nerveux, sur lequel nous pensons que peut agir l'Isoniazide, la mise en place et l'organisation des différentes parties se fait au stade 2, mais il s'agit d'un système à différenciation lente dont l'histogénèse se poursuit après la fin du 2^e mois et même jusqu'à la naissance.

Il n'y a donc pas d'objection majeure du fait de la période de traitement, dans nos observations. Bien que les mères aient reçu de l'Isoniazide à des stades très différents de la grossesse, pendant les 5 premières semaines pour deux, après le 3^e mois pour les autres, il est parfaitement plausible que l'INH ait provoqué des lésions du système nerveux.

A côté du problème du stade tératogène, il faut aborder la question de la dose.

DOSE.

L'expérience a montré que le pouvoir tératogène était indépendant de la dose administrée. Au contraire, selon certains auteurs, les médicaments ne produisent de malformations qu'à des doses minimales, sans danger pour la mère. On suppose qu'à doses plus fortes, ils entraînent la mort de l'embryon. Cependant, il faut bien souligner que dans le cas de l'Isoniazide nous nous trouvons devant un cas particulier, puisque l'INH agit par l'intermédiaire d'une hypovitaminose B6 (et peut-être PP) qui ne se produit que si la dose de médicament est forte et le traitement prolongé. Nous avons cependant vu que les mères des enfants anormaux présentés dans ce travail, n'avaient reçu que des doses moyennes (6 comprimés par jour) alors que, au cours de notre enquête, nous avons rencontré deux femmes ayant été traitées pour méningite tuberculeuse pendant leur grossesse avec des doses énormes de 1,5 g et dont les enfants étaient absolument normaux.

Il faut donc admettre que l'action tératogène est sans relation avec la quantité de médicament reçue par la mère.

MÉCANISME INTIME.

Au cours de ce travail, nous nous sommes heurtée à un problème de terminologie, provenant de l'ignorance où nous sommes du mécanisme intime de l'action sur le fœtus (si elle existe réellement). Doit-on parler d'action tératogène ou d'action toxique ?

Au premier abord, il semble que les troubles observés soient plus près des manifestations toxiques, ainsi que le montre la similitude des symptômes avec ceux de l'intoxication aiguë de l'enfant. Cependant, dans le cas de l'intoxication, l'évolution se fait vers la mort ou vers la guérison sans séquelle, alors que lorsque l'Isoniazide a agi pendant la période embryonnaire ou fœtale, les manifestations pathologiques sont fixées et irréversibles. On pourrait

donc parler de tératogénèse, en supposant que les lésions se font au niveau de la cellule nerveuse ou même au niveau des chaînes métaboliques. Mais pour pouvoir le confirmer, il faudrait avoir pratiqué des études anatomo-pathologiques de l'encéphale de ces enfants.

En résumé, dans le cadre précis des observations que nous avons réunies, on peut dire :

— que les deux premiers cas, qui ont été le point de départ de notre étude, offrent une ressemblance indiscutable dans leurs symptômes avec les intoxications aiguës et surtout avec la pyridoxino-dépendance de Hunt. L'interrogatoire n'a pas permis de trouver une autre étiologie possible, la période et la dose sont concordantes. On peut donc penser qu'il est très vraisemblable que l'Isoniazide soit responsable, mais il est impossible de l'affirmer.

— que l'observation de l'enfant PRE... Jean-Luc est déjà plus discutable. En effet, on retrouve d'autres facteurs pouvant être générateurs de malformations, spécialement au niveau du système nerveux, à savoir la prématurité et l'anoxie au moment de la naissance. Cependant, on peut se demander si celle-ci n'est pas due à une lésion cérébrale déjà constituée *in utero*.

— que l'observation du petit ELE... Philippe est encore davantage sujette à caution. En effet, l'association de plusieurs malformations, parmi lesquelles un colobome, évoque plus une anomalie chromosomique qu'une action tératogène médicamenteuse. Il aurait été intéressant d'avoir le caryotype de cet enfant, mais il a été tenté à deux reprises sans succès. De plus, l'enquête génétique n'a pas été pratiquée, les parents habitant à Annecy.

— quant au cas de l'enfant ORC... Jordi, il semble s'agir d'une coïncidence. Les troubles qu'il présente n'ont aucune analogie avec ceux causés habituellement par le Rimifon et la carence en vitamine B6.

Cette enquête, on le voit, ne nous a pas apporté d'éléments probants nous permettant de confirmer ou d'infirmer

notre hypothèse concernant le rôle tératogène de l'INH. Cependant, elle a renforcé nos soupçons car bien que certaines des observations rapportées soient discutables dans leur étiologie, il faut convenir que leur réunion est troublante.

III. — Les apports de la littérature.

A. — ENQUÊTES STATISTIQUES DANS L'ESPÈCE HUMAINE.

Nous avons donc recherché dans les publications scientifiques, si d'autres auteurs avaient évoqué ce rôle possible de l'INH. Dans la plupart des articles faisant le bilan des médicaments tératogènes connus actuellement, l'Isoniazide est passé sous silence. Dans son article sur « l'influence des facteurs exogènes sur les malformations congénitales » (1962), Tuchmann-Duplessis dit qu'il n'a aucune action. Cependant, il ne semble pas que cette affirmation soit basée sur l'enquête statistique ou l'expérimentation animale, mais plutôt sur le fait qu'aucun cas n'avait jamais été signalé.

Cependant, un médecin finlandais, Varpela (1964) a étudié de façon systématique l'action des médications antituberculeuses administrées à la femme enceinte sur le fœtus, sans s'attacher particulièrement à l'INH. Son enquête, qui a porté sur 123 femmes ayant subi un traitement antituberculeux pendant leur grossesse, a révélé 12 cas de malformations, l'auteur établissant son bilan un an après la naissance. Les malformations sont de type extrêmement divers tels que pied-bot, hypospadias, pectus excavatus. Il trouve également, ce qui présente un grand intérêt dans l'optique de notre travail, 2 observations d'enfants présentant un retard psycho-moteur et des convulsions. L'auteur n'a pas particulièrement mis l'accent sur ces deux observations, dont nous n'avons donc pas le détail, mais l'aspect général des troubles se rapproche singulièrement de celui des cas que nous avons rapportés. Varpela

constate simplement une augmentation considérable du taux des malformations (dans le rapport de 2 ou 3 fois la normale).

De même Schachter et Cotte (1950), examinant 110 enfants issus de parents tuberculeux, constatent la fréquence élevée de troubles du comportement et de fréquentes malformations congénitales.

B. — DONNÉES DE L'EXPÉRIMENTATION ANIMALE.

Le second mode d'investigation utilisé pour mettre en évidence l'action tératogène d'un médicament est l'expérimentation animale.

On essaie, en administrant le médicament à des femelles gestantes, de reproduire chez les petits les malformations constatées dans l'espèce humaine. Cette expérimentation n'est pas sans présenter des difficultés importantes. Celles-ci sont apparues avec une acuité toute particulière dans le cas de la thalidomide. A cette occasion malheureuse, l'attention des chercheurs a été attirée sur l'existence de certaines particularités expérimentales inhérentes à l'étude de la tératogenèse. Nous nous bornerons à citer les plus importantes.

Différence de sensibilité selon les espèces.

C'est ainsi que la thalidomide, à laquelle nous nous référons toujours, car elle a été la démonstration la plus spectaculaire du pouvoir tératogène d'un médicament, ne provoquait pas de malformations chez le Rat (sur lequel le laboratoire avait expérimenté), alors que le Lapin et la Souris étaient sensibles à son pouvoir tératogène.

Variations intraspécifiques.

A l'intérieur d'une même espèce existent des variations de sensibilité. Andersen (1949) a pu montrer que la carence en vitamine A provoquait des hernies diaphragmatiques chez le Rat :

- dans une souche avec une fréquence de 0,9 % ;
- dans une autre souche avec une fréquence de 19 % (cette dernière souche présentant spontanément cette malformation avec une fréquence de 2,7 %).

Il y a donc interaction entre une prédisposition génétique et les facteurs exogènes.

De la même façon, certaines lignées de Souris se sont révélées réfractaires à la thalidomide.

Ces notions font bien comprendre l'utilité de protocoles généraux d'expérimentation pour rechercher l'action tératogène. A ce sujet, des textes officiels ont paru dans les années 1962-1963. On peut citer celui de la Société Française de Thérapeutique et Pharmacodynamie (Séance du 21 nov. 1962) : *Considérations pharmacologiques sur la mise en évidence des effets tératogènes des médicaments*, et également la circulaire du 3 janvier 1963 : *Suggestions pour la recherche des effets tératogènes des substances destinées à la thérapeutique*.

Actuellement les experts sont d'accord sur le protocole d'expérimentation dont nous ne citerons que les traits essentiels :

- Nécessité de plusieurs espèces d'animaux (en général 3), les plus courants étant le Rat, la Souris et le Lapin ;
- Contrôle de fécondation ;
- Sacrifice des animaux à différents stades de la gestation permettant de tenir compte, non seulement des malformations, mais aussi des résorptions, sacrifice de certains petits à la naissance et d'autres maintenus en vie ;
- Etude avec différentes doses ;
- Etude portant sur un nombre de femelles gestantes important.

L'Isoniazide, commercialisé depuis 1952, n'a pas été soumis à ce protocole d'expérience systématique. Cependant, quelques auteurs se sont attachés à essayer son action

chez la femelle gestante. Zolcinski, Heimrath et Rzucidlo (1962) administrent de l'INH à la lapine gravide et ne notent aucun retentissement sur le fœtus. Cette expérience portait sur un lot de 20 animaux et 10 témoins.

Un peu en marge de nos préoccupations, citons une expérience réalisée non plus chez les Mammifères, mais chez les Oiseaux : Duraiswami (1961) a injecté 0,02 ml l'INH dans le sac vitellin de l'œuf de Poule au 3^e jour d'incubation et provoqué ainsi des déformations des membres et du bec et une ectopie des viscères.

Enfin, de façon indirecte, d'autres auteurs ont testé l'action de l'Isoniazide :

— rôle de l'hypovitaminose B6 :

— rôle de l'hypovitaminose PP.

C'est ainsi qu'en 1951, Nelson et Evans observent chez le Rat les effets de la carence en pyridoxine pendant la gestation, par ingestion de désoxypyridoxine et nourriture carencée en vitamine B6. Cette carence augmente considérablement les résorptions. De plus, on observe des convulsions chez les petits. En 1955, Mac Ganity, expérimentant chez le Rat, montre que la pyridoxine est nécessaire à la reproduction et au développement normal du fœtus et du nouveau-né. La carence en pyridoxine entraîne une baisse de la reproductivité, un grand nombre de morts parmi les petits et des convulsions chez les survivants.

En 1960, Pinsky et Fraser étudient les effets de l'inactivation de la vitamine PP chez la souris gestante. Ces auteurs administrent de la 6-amino-nicotinamide, inhibiteur de la vitamine PP, à des souris gestantes entre le 9^e et le 11^e jour, puis leur redonnent de la nicotinamide au bout de deux heures. Ils constatent une augmentation des résorptions et à la naissance des malformations du type fissure palatine, fissure labiale et anomalies des membres.

Or, on sait que l'INH pourrait se comporter comme un antagoniste de la vitamine PP.

On le voit, d'après ces résultats, il semble bien que l'INH ou tout au moins la carence en pyridoxine ait un retentissement sur le fœtus animal. Cependant, tous ces travaux sont assez fragmentaires et ne forment pas un ensemble très cohérent. On peut penser qu'il serait intéressant de reprendre les expériences de façon systématique selon les critères que nous avons définis précédemment. Le Professeur Bertrand, de l'Ecole Vétérinaire de Lyon, a manifesté un intérêt certain pour la question et nous a dit vouloir entreprendre cette expérimentation dès que son programme de travail le lui permettrait.

Nous avons vu que l'Isoniazide passe le placenta à des taux élevés, qu'il peut donner des accidents de type nerveux chez l'enfant et le nourrisson (dont on peut rapprocher la sensibilité de celle du fœtus), que l'expérimentation animale, bien qu'incomplète, semble confirmer la possibilité de lésions fœtales. Nous avons dû constater la rareté des publications se rapportant à l'incidence de l'INH sur le fœtus humain. On peut donc se demander comment il se fait que cette action, si elle existe, n'ait pas attiré l'attention, étant donnée la grande diffusion des traitements par l'INH.

Le premier fait, que nous avons constaté, au cours de notre enquête, est que les traitements par l'INH chez la femme enceinte ne sont pas aussi nombreux que l'on pourrait le penser : c'est ainsi qu'en réunissant tous les cas de femmes tuberculeuses, traitées par l'Isoniazide, ayant accouché dans les services d'obstétriques lyonnais depuis 1958 (et même 1956 dans le service du Professeur Pigeaud), nous n'avons obtenu que 125 cas, ce qui est minime. De la même façon, le Professeur Agrégé Kalb, lors de notre première entrevue, pensait trouver dans sa clientèle privée une centaine de cas ; après vérification, seulement 25 femmes se trouvaient être dans les conditions requises. De même Varpela (1964), dont nous avons cité l'étude précédemment, pour réunir 123 cas a fait porter son enquête sur 6 ans.

Dans ces conditions, il faudrait un taux particulièrement élevé de malformations pour attirer l'attention, à moins qu'une coïncidence, réunissant plusieurs malformés dans un même service n'incite à faire une enquête systématique, et l'on sait les difficultés rencontrées pour obtenir un nombre suffisant de cas pour effectuer une statistique valable.

De plus, il faut bien rappeler que si, comme nous le le pensons, les accidents se produisent par le mécanisme de l'hypovitaminose B6 chez le fœtus comme chez l'adulte et l'enfant, ces accidents sont extrêmement rares chez l'enfant. Les cas d'intoxication que nous avons rapportés sont surtout le fait d'ingestion massive, accidentelle de l'Isoniazide, beaucoup plus rarement le fait de traitements. Le plus souvent les traitements par l'INH sont bien supportés, par l'enfant surtout, même à doses massives et prolongées. Et l'on peut penser que la sensibilité du fœtus est plus proche de celle de l'enfant que de celle de l'adulte.

Enfin, selon Tuchmann-Duplessis (1962), une malformation résulterait de l'interaction entre facteurs externes et conditions endogènes. L'activité exogène dépend de la susceptibilité de l'organisme sur lequel ce dernier agit.

Ainsi Fraser (1959) disait : Nombre d'anomalies sont purement d'origine génétique, d'autres relèvent de causes exogènes imprécises, mais un très fort pourcentage serait le résultat d'interactions plus ou moins complexes entre ces deux facteurs.

Nous avons vu également que l'Isoniazide donnait, chez l'adulte, des accidents avec une fréquence plus élevée parmi les sujets prédisposés par des antécédents particuliers.

On peut émettre l'hypothèse que l'INH pourrait déterminer des troubles chez le fœtus dont la susceptibilité est particulière. Mais ceci est du domaine de l'hypothèse, nous devons nous borner à constater que l'action tératogène de l'Isoniazide est logiquement possible, mais que jusqu'à maintenant la clinique n'a pas démontré son existence de façon évidente.

CONCLUSIONS

A propos de deux cas d'enfants encéphalopathes (retard psycho-moteur et convulsions) observés dans le service du Professeur Monnet, enfants dont la mère avait subi un traitement antituberculeux pendant la grossesse et en particulier avait reçu de l'Isoniazide, l'hypothèse de la responsabilité de ce médicament fut soulevée, étant donnée la similitude des manifestations constatées avec les accidents nerveux bien connus chez l'adulte et l'enfant.

Une première enquête rétrospective dans les services de Pédiatrie nous a permis de retrouver un cas de même type que les précédents.

Nous avons entrepris ensuite une enquête, que l'on peut qualifier de rétrospective bien qu'établie à retardement. Elle porta sur toutes les femmes tuberculeuses traitées par l'Isoniazide pendant leur grossesse et qui accouchèrent dans les Services Hospitaliers d'Obstétrique Lyonnais. L'enquête porta sur 150 grossesses, mais des renseignements valables purent être obtenus pour 74 femmes seulement, ayant donné naissance à 74 enfants, avec un recul de un an à sept ans après la naissance. Parmi ceux-ci, on trouve seulement 2 enfants atteints de troubles cérébraux : l'un est un des cas princeps de notre étude, la discussion nous a fait éliminer la responsabilité de l'Isoniazide dans le déterminisme des troubles présentés par le second. Mais le nombre restreint de cas sur lesquels porta notre enquête nous empêche de conclure de façon formelle.

L'étude du métabolisme de l'INH et de son mode d'action nous a montré que, si ce médicament avait une action sur le fœtus, il devait agir par le mécanisme d'une hypovitaminose B6. Nous avons vu que les troubles cons-

tatés dans nos observations étaient identiques à ceux provoqués par une carence en pyridoxine.

La littérature s'est révélée extrêmement discrète quant à l'action tératogène de l'INH : les études statistiques sont peu nombreuses, l'expérimentation animale insuffisante. Cependant, il est intéressant de noter que les quelques études concernant cette action étudiée aussi bien du point de vue humain que du point de vue expérimental, ont montré l'effet nocif sur le fœtus, soit de l'INH, soit de la médication antituberculeuse prise globalement.

L'ensemble de ces considérations nous fait souhaiter que l'enquête soit poursuivie et son champ étendu, et que l'expérimentation animale soit reprise de façon systématique selon les critères définis récemment. Il semble qu'une étude complète soit d'un intérêt primordial étant donné le rôle de premier plan que joue l'Isoniazide dans la thérapeutique antituberculeuse.

Vu :

Le Doyen,

Pour le Doyen,

l'assesseur :

LEVRAT

Vu :

Le Président de la Thèse,

P. MONNET

Vu et permis d'imprimer : Lyon, le 25 Novembre 1965

LE RECTEUR. PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ.

P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

- BERNARD (E.), JARNIOU (A.-P.), ISRAEL (L.), ENJALBERT (M.) et FABRE (C.) (1959). — Résultats comparés de l'isoniazide utilisé à doses différentes (5 et 15 mg/kg de poids). Etude sur 204 tuberculeux pulmonaires adultes. *Rev. Tub. Pneumol.*, 23, n° 1, 22-25.
- BIEHL (J.-P.) and VILTER (R.-W.) (1954). — Effects of Isoniazid on pyridoxine metabolism. *J. Amer. Med. Soc. Assoc.*, 156, 1549.
- BOURGEOIS (P.), DUBOIS-VERLIÈRE (T.), LEDOUAREC (J.-C.) et GANDON (M^{lle}) (1960). — Etude comparative des taux chimiques et bactériologiques de l'Isoniazide dans le sang et les urines. *Rev. de Tub. et Pneumol.*, 24, n° 4, 505-515.
- BROMBERG (Y.), SALZBERGER (M.) and BRUDERMAN (I.) (1955). — Placental transmission of Isonicotinic Acid Hydrazid. *Gynaecologia*, 140, 141.
- BRUN (J.), CAYE (R.-M.) et VIALIER (J.) (1954). — Influence de la vitamine B6 sur l'activité antituberculeuse de l'INH. *C.R. Soc. Biol.*, 148, 1817-1818.
- CANETTI (G.) (1959). — Modifications des populations de foyers tuberculeux au cours de la chimiothérapie antibacillaire. *Ann. Inst. Pasteur*, 97, 1, 53-79.
- CARTER (M.-P.) and WILSON (F.) (1963). — Antibiotics and congenital malformations. *Lancet.*, 1, n° 7293, 1267.
- CASTAIGNE (P.), CAMBIER (J.), CATHALA (H.-P.) et AUGUSTIN (P.) (1961). — Sur un cas d'encéphalopathie transitoire par carence en pyridoxine au cours d'un traitement prolongé par l'INH. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 77, n° 12-13, 461-468.
- CHAPTAL (J.), JEAN (R.), BONNET (H.), PETIT (M.) et GUILLAUMANT (R.) (1960). — Etude clinique et biologique de l'encéphalopathie au cours des traitements par l'INH à forte dose. *Semaine des Hôpitaux, Thérapie*, 6, 569.
- CHASSAGNE (P.) et LECHAT (P.) (1962). — Si le thalidomide... *Concours Médical*, 42, 5477.

- CHASSAGNE (P.) et LECHAT (P.) (1962). — A propos de l'action tératogène des médicaments. *Thérapie*, 17, 743.
- CHORINE (V.) (1945). — Action de l'acide nicotinique sur les bacilles du genre *Mycobacterium*. *C.R. Acad. Sci.*, 220, 150.
- COHEN (Y.) (1961). — Le passage transplacentaire des médicaments. *Thérapie*, 164, 509.
- COHLAN (S.-Q.) (1963). — Teratogenic agents and congenital malformations. *J. of Pediatrics*, U.S.A., 63, n° 4, 650-659.
- Conférences Internationales sur les Malformations Congénitales. Londres, 18-22 juillet 1960 ; Montréal., 1961.
- COPELMAN (L.-S.) et GOLLET (L.) (1962). — Nouvelles recherches sur l'étiopathologie et la prophylaxie des malformations congénitales. *Rev. Path. Gén. Physiol. Clin.*, 62, n° 737, 429.
- COPELMAN (L.-S.) (1963). — Considérations générales sur les malformations congénitales. *Rev. Path. Gén. Physiol. Clin.*, 63, n° 750, 779.
- COURSIN (D.) and BROWN (W.-C.) (1961). — Changes in vitamin B6 during pregnancy. *Amer. J. Obstetric. and Gynecol.*, 82, n° 6, 1307-1311.
- DES PREZ (R.) and BOONE (I.-V.) (1961). — Metabolism of C14 Isoniazid in humans. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 84, 42-51.
- DEYSSON (G.) et ROLLEN (A.) (1961). — Sur le mécanisme biochimique de l'action de l'Isonicotylhydrazide. Recherche à l'aide du test *Pisum*. *Ann. de Pharm. Fran.*, 19, n° 5, 317-330.
- DUCHESNAY (G.) (1954). — Le risque thérapeutique. Prévention et traitement des accidents. *Doin et Cie Edit.*, Paris.
- DUMONT (M.) (1961). — Prophylaxie des malformations congénitales. *Sem. des Hôp. de Paris*, 37, n° 18, 1113.
- DURAIWAMI (P.-K.) (1961). — Experimental induction of congenital defects with Isonicotinic acid hydrazid. *Ind. Jour. Med. Res.*, 49, 4, 631-634.
- DWAIN (D.), HAGERMAN and VILLEE (C.-A.) (1960). — Transport function of placenta. *Physiol. Rev.*, 40, n° 2, 313-330.
- FABRE (R.) (1961). — Contribution à l'étude de la perméabilité placentaire aux substances médicamenteuses et toxiques. *Bull. Acad. Méd.*, 124, n° 15-16, 437.
- FAVRE-TISSOT (M.) (1963). — Médication psychotrope et anomalies du développement. *Thèse*, Lyon.

- FLORIO (R.) (1964). — Des substances tératogènes et des tribulations de l'expert toxicologue. *Lyon Pharmaceutique*, 4, 139-190.
- GIROUD (A.) (1955). — Malformations congénitales et leurs causes. *Biologie Médicale*, 44, 524.
- GIROUD (A.) et LELIÈVRE (A.) (1957). — Eléments d'embryologie. *E. le François, Ed.*, Paris.
- GIROUD (A.) et TUCHMANN-DUPLESSIS (H.) (1962). — Malformations congénitales. Rôle de facteurs exogènes. *Path. Biol.*, 10, n° 1-2, 119-151.
- GIROUD (A.), TUCHMANN-DUPLESSIS (H.) et MERCIER-PAROT (L.) (1962). — Productions de malformations congénitales chez la souris après administration de faibles doses de thalidomide. *C.R. Acad. Sci.*, 255, n° 2, 1646.
- GIROUD (A.), TUCHMANN-DUPLESSIS (H.) et MERCIER-PAROT (L.) (1962). — Observations sur les répercussions tératogènes de la thalidomide chez la souris et le lapin. *C.R. Soc. Franç. Biol.*, 156, 765.
- GIROUD (A.), TUCHMANN-DUPLESSIS (H.) et MERCIER-PAROT (L.) (1962). — Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet*, 2, 298.
- GIROUD (A.) (1964). — La période tératogène et son importance. *Acta Medica Belg.*
- GUILLERMANT (J.) (1963). — Toxicité et effets secondaires de l'INH. *Revue du Praticien*, 13, n° 18, 2277-2288.
- HUANT (1945). — Note sur l'action de très fortes doses d'amide nicotinique dans les lésions bacillaires. *Gazette des Hôpitaux*, n° 15-16, août 1945.
- HUGUES (H.-B.), SCHMIDT (L.-H.) and BIEHL (J.-P.) (1955). — The metabolism of INH. Its implication in therapeutic use. *Trans 14 th Conf. on Chem. of. Tuberc.*, 217.
- JEANNEROD (M.), MOTIN (J.), PELLET (J.) et SAURY (A.) (1964). — A propos de 2 cas d'intoxication aiguë par l'INH. *Rev. Lyon. de Méd.*, 13, n° 8, 411.
- JULLIEN-MARIE (M.-H.), HENNEQUET (A.), LYON (G.), DEBRIS (P.) et LE BALLE (J.-C.) (1962). — La dyspyridoxinose cérébrale du nouveau-né et du nourrisson (pyridoxino-dépendance de Hunt). Première observation de crises convulsives néo-natales pyridoxino-sensibles. *Soc. Méd. Hôpitaux de Paris*, 113, 73.
- KNÖRR (K.) (1963). — Etat actuel de la recherche sur les malformations. *Rev. Franç. de Gynécol. et Obstétr.*, 6, 465.

- LABRAM (C.) (1962). — Les incidences fœtales de médications administrées à la femme enceinte. *Concours Médical*, 84, n° 3, 5155.
- LACOMME (1961). — Quels sont les produits médicamenteux contre-indiqués pendant la grossesse ? *Maternité*, 10, 369-372.
- LAPLAGNE (R.), DEBRAY (P.), ÉTIENNE (M.) et GRAVELLAY (D.) (1963). — Accidents de l'antibiothérapie. *XIX^e Congrès de l'Assoc. des Pédiatres de Langue Française*.
- LAY (M.) and ARENA (M.-D.) (1964). — Drugs dangers to the foetus from maternal medications. *Clinical Pediatrics*, 3, n° 8, 450-451.
- LEVÊQUE (B.) (1965). — Embryopathies et fœtopathies d'origine thérapeutique. *Annales de Pédiatrie*, 2 février 1965, 8.
- Mac GANITY (W.-J.), TUCKER (R.-G.) and TURNER (T.-G.) (1955). — Convulsions occurring in suckling young of maternal rats fed pyridoxine-restricted diets. *Fed. Proc.*, 14, 444.
- MAHER (J.-R.), SPEYER (J.-F.) and LEVINE (M.) (1957). — Mode of action of Isoniazid. *Amer. Rev. of Tuberc.*, 75, 517.
- NELSON (N.-M.) and EVANS (H.-M.) (1951). — Effect of pyridoxine deficiency on reproduction in the Rat. *Jour. Nutrition*, 43, 281-294.
- NEUMAN (N.) (1963). — Risques fœtaux des médicaments. *Gaz. des Hôpitaux*, 34, 1527-1542.
- PERRAULT (M.) et DRY (J.) (1961). — Le bloc glutamique et vitamine B6. *Entretiens de Bichat, Thérapeutique*, p. 134.
- PINSKY (L.) and FRASER (F.-C.) (1960). — Congenital malformations after two hours inactivation of nicotinamide in pregnant mice. *British Med. Jour.*, 5193, 195.
- RIST (N.) et GRUMBACH (F.) (1952). — Sur l'activité anti-tuberculeuse expérimentale de l'hydrazide de l'acide isonicotinique. *Semaine des Hôpitaux*, 40, 30 mai.
- ROBERT (J.-M.) (1962). — Les maladies génotypes. *Monographies Médicales et Scientifiques*, Paris, n° 99 et 102.
- ROBERT (J.-M.) et NOTTER (A.) (1963). — A propos de l'action tératogène des médications. Difficultés dans les circonstances actuelles d'affirmer une étiologie médicamenteuse. Observation personnelle d'une agénésie de la main droite. *Lyon Médical*, 29 déc., p. 1339.

- REYJTJENS (A.) (1964). — Valeur et limites des études cliniques et statistiques dans la recherche du pouvoir tératogène d'un médicament. *Acta Med. Belg.*, 103-109, *VIII^e Congrès Union Thérapeut. Internat., Bruxelles.*
- SABATINI (R.), DUTRUGE (J.) et VAILLAUD (J.-C.) (sous presse). — Embryopathies et fœtopathies d'origine toxique.
- SCHACHTER (M.) et COTTE (S.) (1950). — Contribution pédo-psychiatrique à l'étude d'un groupe d'enfants issus de parents tuberculeux. *Le Médecin Français*, 25 mai 1950.
- SEYVOS (P.) (1964). — Les difficultés de l'enquête étiologique lors de la naissance d'un malformé. *Thèse.*
- SNOECK (J.) (1958). — Le placenta humain : aspects morphologiques et fonctionnels. *Masson et Cie Ed., Paris.*
- TUCHMANN-DUPLESSIE (H.) and MERCIER-PARROT (L.) (1960). — Ciba fundation Symposium on congenital malformation.
- TUCHMANN-DUPLESSIS (H.) et Coll. (1963). — Toxicité des médicaments chez la femme enceinte et malformations congénitales. *Médecine et Hygiène*, 21, 403.
- TUCHMANN-DUPLESSIS (H.) (1963). — Le risque tératogène. *Presse Médicale*, 71, n° 3, 145-147.
- TUCHMANN-DUPLESSIS (H.) (1963). — A propos de l'action tératogène de certains médicaments. *VIII^e Congrès de l'Union Thérapeutique Internat., Bruxelles*, 26-28 sept. 1963.
- TUMAY (S.-B.), BILGER (M.) et HATEMI (N.) (1962). — Cinq cas d'intoxication par INH. *Pédiatrie*, 15, n° 1, 5-10.
- VAILLE (C.) (1962). — En marge de l'affaire du Thalidomide. Quelques aspects psychologiques. *Presse Médicale*, 70, 1899.
- VARPELA (E.) (1964). — Action sur le fœtus des médicaments antituberculeux de premier plan. *Acta Tub. Scandinavia*, 45, n° 1, 53-69.
- WARKANY (J.) (1947). — Etiology of congenital malformation. *Advances in Pediatrics*, 2.
- WARKANY (J.) (1959). — Congenital malformation in past. *Jour. of Chronic Diseases*, 10, 2, 84-96.
- WELLES (J.), ANDERSON (R.-C.) and CHEN (K.-K.) (1953). — Isoniazid distribution in body fluid of the dog and the rabbit. *Proc. Soc. Exper. Biol.*, New-York, 84, 726.

WOOLLAM (D.-H.-M.) (1962). — Thalidomid desastrer considered as a experiment in mammalian theratology. *British Med. Jour.*, n° 3, 236-237.

ZOLENSKI (A.), HEIMRATH (R.) et RZUCIDLO (Z.) (1962). — Action de l'hydrazide de l'acide isonicotinique sur le développement fœtal chez la lapine gravide. *Zbl. Gynecol.*, 84, n° 46, 1800-1802.

XVI^e Conférence Internationale de la Tuberculose. Toronto, 10-14 sept. 1961.

Société de Thérapeutique et Pharmacodynamie : Des conséquences pour l'enfant de certaines thérapeutiques anté ou périnatales. *Thérapie* 1961, 69, n° 16, 507.

Société de Thérapeutique et Pharmacodynamie : Débat sur le pouvoir tératogène éventuel des médicaments. *Thérapie*, 1963, 71, 18, 15-28.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	11
RAPPEL DE NOS CONNAISSANCES SUR L'ISONIAZIDE.....	13
I - Constitution chimique	14
II - Propriétés physiques	15
III - Mode d'action	15
IV - Activité	16
V - Métabolisme et diffusion	17
VI - Passage à travers le placenta	20
VII - Les accidents dus à l'Isoniazide.....	21
OBSERVATIONS	29
ENQUÊTE	31
DISCUSSION	45
I - Discussion théorique	45
II - Discussion pratique	48
III - Apports de la littérature	52
Enquêtes statistiques dans l'espèce humaine	52
Données de l'expérimentation animale	53
CONCLUSIONS	59
BIBLIOGRAPHIE	61

